UNIVERSITE DE PARIS V **FACULTE DES SCIENCES**

2003 – 2004 **PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

N°

MEMOIRE

DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES

de Pharmacie hospitalière & des collectivités

Soutenu le 03 mai 2004

Par Frédéric MILLE

Né le 25 janvier 1975

à FONTAINEBLEAU (Seine & Marne)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE

Etude rétrospective des interactions médicamenteuses dans un hôpital pédiatrique

---

JURY

Président : Madame le Professeur F. BRION

Membres : Monsieur le Professeur P. PROGNON

Monsieur le Docteur J.E. FONTAN (Directeur de thèse)

Madame le Docteur O. CONORT

à ma famille

A Madame le Professeur F. BRION

qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je la remercie de m'avoir accueilli dans son service.

A Monsieur le Professeur P. PROGNON

qui m'a fait l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

A Monsieur le Docteur J.E. FONTAN

qui est à l'origine de ce travail et qui m'a encadré durant sa réalisation.

A Madame le Docteur O. CONORT

qui a accepté de siéger parmi les membres de mon jury.

A Monsieur le Docteur O. BOURDON

qui a su me faire part de ses remarques constructives durant la réalisation de ce travail et a accepté de le relire.

A Monsieur Y. BOULAN

qui a su me procurer les extractions de PCS® utilisées dans ce travail.

A Mademoiselle C. SCHWARTZ et au correcteur orthographique de MS-WORD®

qui ont accepté de relire ce travail.

A Mesdemoiselles M.A. MAUBERT & S. PROT

qui ont participé à une partie de ce travail.

A l'équipe de la pharmacie de l'hôpital Robert Debré.

Aux professeurs de la faculté des sciences pharmaceutiques de Tours.

A tous ceux que j'ai oublié de citer.

notamment ceux qui m'ont supporté durant mes études pharmaceutiques et mon internat (internes, externes, pharmaciens, préparateurs).

INTRODUCTION 11

PROBLÉMATIQUE 12

1 EVÉNEMENTS MÉDICAMENTEUX IATROGÈNES ET ERREURS MÉDICAMENTEUSES 12

1.1 DÉFINITIONS 12
1.1.1 Erreurs médicamenteuses 12
1.1.2 Evénements médicamenteux iatrogènes 12
1.1.2.1 Evénements médicamenteux iatrogènes inévitables 12
1.1.2.2 Evénements médicamenteux iatrogènes évitables 12
1.2 EPIDÉMIOLOGIE DES ÉVÉNEMENTS MÉDICAMENTEUX IATROGÈNES (EMI) 14
1.3 STRATÉGIES DE PRÉVENTION DES EMI 15
1.4 INFORMATIQUE ET PRÉVENTION DES EMI 15
1.4.1 Prescription informatisée par le médecin ou computerized physician order entry (CPOE)..... 16
1.4.2 Systèmes d'aide à la prescription ou clinical decision support systems (CDSSs) 16
1.4.3 Dispensation automatisée par les automates ou automated dispensing machines (ADMs)..... 16
1.4.4 Utilisation de codes à barres 18
1.4.5 Traçabilité des admnistrations ou computerized medication administration record (CMAR)... 18

2 LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 18

2.1 EPIDÉMIOLOGIE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 18
2.2 RAPPELS SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [27] 19
2.2.1 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques..... 19
2.2.2 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques..... 19
2.2.2.1 Absorption 19
2.2.2.2 Distribution 20
2.2.2.3 Métabolisme 20
2.2.2.4 Elimination 20
2.3 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET PÉDIATRIE [28] [29] [30] [31] 20
2.3.1 Phase d'absorption 21
2.3.2 Phase de distribution 21

2.3.2.1 Compartiments hydriques et adipeux 21
2.3.2.2 Liaison aux protéines plasmatiques 21
2.3.3 Métabolisme 23
2.3.4 Elimination 24
2.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET MANIFESTATION CLINIQUE 25
2.4.1 Impact clinique des interactions médicamenteuses 25
2.4.2 Interactions médicamenteuses et variabilité intra / inter – individuelle 25

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE 27

3 PRÉSENTATION DU CIRCUIT DU MÉDICAMENT À L'HÔPITAL ROBERT DEBRÉ (ANNEXE 1) 27
3.1 PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE 27
3.2 DISPENSATION PHARMACEUTIQUE 28
3.3 GESTION DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES À L'HÔPITAL ROBERT DEBRÉ 29
4 OBJECTIFS 29
5 MATÉRIEL & MÉTHODES 30
5.1 MATÉRIEL 30
5.2 MÉTHODES 30

RÉSULTATS 32

6 RÉSULTATS SUR L'ENSEMBLE DE L'HÔPITAL 32
6.1 EVOLUTION DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 32
6.2 CARACTÉRISTIQUES DES INTERACTIONS DÉTECTÉES 35
6.3 CARACTÉRISTIQUES DE L'ENSEMBLE DES INTERACTIONS 35
6.4 CARACTÉRISTIQUES DES INTERACTIONS CONFIRMÉES PAR LE PRESCRIPTEUR 38
6.5 CARACTÉRISTIQUES DES INTERACTIONS HORS PRESCRIPTION EN DOUBLE 41
6.6 CARACTÉRISTIQUES DES INTERACTIONS « ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE » / « CONTRE-INDICATION » 44
6.7 CARACTÉRISTIQUES DES ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES 45
6.8 CARACTÉRISTIQUES DES INTERACTIONS CONTRE-INDIQUÉES 49
6.9 ETUDE DU SERVICE RENDU 52
6.9.1 Pourcentage de confirmation 53
6.9.2 Etude des fausses interactions 53
6.9.3 Taux de consultation des notices d'information 55

7 RÉSULTATS DU SERVICE DE PÉDIATRIE GÉNÉRALE 56

7.1 EVOLUTION DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 56
7.2 CARACTÉRISTIQUES DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 59
7.3 CARACTÉRISTIQUES DE L'ENSEMBLE DES INTERACTIONS DU SERVICE DE PÉDIATRIE GÉNÉRALE 59
7.4 CARACTÉRISTIQUES DES INTERACTIONS CONFIRMÉES PAR LE PRESCRIPTEUR 61
7.5 CARACTÉRISTIQUES DES INTERACTIONS HORS PRESCRIPTION EN DOUBLE 62
7.6 CARACTÉRISTIQUES DES ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUÉES/ DÉCONSEILLÉES 64
7.7 CARACTÉRISTIQUES DES ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES 65
7.8 CARACTÉRISTIQUES DES ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUÉES 65

DISCUSSION 67

8 ETUDE DE L'ENSEMBLE DE L'HÔPITAL 67

9 ETUDE PORTANT SUR LE SERVICE DE PÉDIATRIE GÉNÉRALE 71

10 ETUDE DU SERVICE RENDU 72

CONCLUSION / PERSPECTIVES 74

BIBLIOGRAPHIE 76

ANNEXE 1 : CIRCUIT DU MÉDICAMENT À L'HÔPITAL ROBERT DEBRÉ 81

ANNEXE 2 : ÉCRAN "INTERACTION MÉDICAMENTEUSE" 82

ANNEXE 3 : APPLICATION DE TRAITEMENT DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES . 83

Table des figures

Figure 1 : classification des événements médicamenteux iatrogènes (EMI) 13

Figure 2 : HOMERUS® 17

Figure 3 : ATC 212® 17

Figure 4 : armoire PIXYS® 18

Figure 5 : variation de la concentration sérique de l'albumine et de l'alpha-1-glycoproteine acide au cours de la première année de la vie [31] 22

Figure 6 : influence de l'âge sur la fraction non liée du furosémide [31] 22

Figure 7 : influence de l'âge sur le fraction non liée du clonazépam [31] 23

Figure 8 : évolution de la clairance rénale du furosémide au cours des 4 premiers mois de la vie [31] 24

Figure 9 : évolution du nombre des interactions entre le 1er septembre 2002 et le 31 août 2003 33

Figure 10 : évolution des interactions par rapport à l'activité 34

Figure 11 : évolution du nombre des interactions dans le service de pédiatrie générale entre le 1er septembre 2002 et le 31 août 2003 57

Figure 12 : évolution des interactions dans le service de pédiatrie générale par rapport à l'activité du service 58

Table des tableaux

Tableau I : caractéristiques générales des interactions médicamenteuses détectées sur l'ensemble de l'hôpital _____ *35*

Tableau II : les 20 premiers principes actifs impliqués dans l'ensemble des interactions médicamenteuses détectées sur l'ensemble de l'hôpital _____ *36*

Tableau III : les 20 premières classes ATC impliquées dans l'ensemble des interactions médicamenteuses détectées sur l'ensemble de l'hôpital _____ *37*

Tableau IV : les principes actifs exclusivement impliqués dans des interactions non confirmées par le prescripteur __ *39*

Tableau V : les 10 premières classes ATC exclusivement impliquées dans les prescriptions en double _____ *41*

Tableau VI : les 20 premières classes ATC impliquées dans l'ensemble des associations contre-indiquées/ déconseillées détectées sur l'ensemble de l'hôpital _____ *44*

Tableau VII : les 20 premiers principes actifs impliqués dans les associations contre-indiquées/ déconseillées détectées sur l'ensemble de l'hôpital _____ *45*

Tableau VIII : les 20 premières classes ATC impliquées dans l'ensemble des associations déconseillées détectées sur l'ensemble de l'hôpital _____ *46*

*Tableau IX : les 20 premiers principes actifs impliqués dans les associations déconseillées détectées sur l'ensemble de l'hôpital*_____ *47*

Tableau X : les 55 types d'associations déconseillées ayant fait l'objet d'au moins une confirmation par le prescripteur et leur répartition dans les différents services d'hospitalisation _____ *48*

Tableau XI : les 20 classes ATC impliquées dans les associations contre-indiquées détectées sur l'ensemble de l'hôpital _____ *49*

*Tableau XII : les 25 principes actifs impliqués dans les associations contre-indiquées détectées sur l'ensemble de l'hôpital*_____ *50*

Tableau XIII : les 26 types d'associations contre-indiquées ayant fait l'objet d'au moins 1 confirmation _____ *51*

*Tableau XIV : évolution du pourcentage de confirmation de la prescription*_____ *53*

Tableau XV : répartition de la consultation des notices explicatives des interactions médicamenteuses _____ *55*

*Tableau XVI : caractéristiques générales des interactions médicamenteuses détectées dans le service de pédiatrie générale*_____ *59*

Tableau XVII : les 20 premiers principes actifs impliqués dans les interactions médicamenteuses dans le service de pédiatrie générale _____ *60*

Tableau XVIII : les 20 premières classes ATC impliquées dans les interactions médicamenteuses du service de pédiatrie générale. _____ *61*

Tableau XIX : les 16 principes actifs impliqués dans les associations contre-indiquées/ déconseillées dans le service de pédiatrie générale. _____ *64*

Tableau XX : les 12 classes ATC impliquées dans les associations contre-indiquées/ déconseillées dans le service de pédiatrie générale. _____ *65*

Glossaire

AAQTE : Association pour l'Assurance Qualité en Thérapeutique & Evaluation.

ADM : Automated Dispensing Machines, automates de dispensation.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanistaire des Produits de Santé.

ASCII : American Standard Code for Information Interchange.

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical.

CDSS : Clinical Decision Support System, systémes d'aide à la décision thérapeutique.

CMAR : Computerized Medication Administration Record, enregistrement informatique de l'administration médicamenteuse.

COMEDIMS : Commission du Médicaments & des Dispositifs Médicaux Stériles.

CPOE : Computerized Physician Order Entry, prescription médicale informatisée.

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament.

EMI : Evénement Médicamenteux Iatrogène.

GTIAM : Groupe de Travail sur les Interactions Médicamenteuses.

HBPM : Héparines de Bas Poid Moléculaire.

NDA : Numéro admnistratif d'hospitalisation.

NIP : Numéro Permanent d'Identification.

PCS : Patient Care System.

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur.

UCD : Unité de Conditionnement de Dose.

VBA : Visual Basic Application

Introduction

Le terme de iatrogénie provient du grec iatros [médecin] et génos [origine]. Il signifie donc « qui est provoqué par le médecin ».

Les événements médicamenteux iatrogènes (EMI) sont des événements médicamenteux indésirables consécutifs à l'utilisation de médicaments et concernent l'ensemble des étapes de la prescription à l'administration des médicaments.

S'ils sont néfastes pour le sujet adulte, ces évènements iatrogènes peuvent être dramatiques chez l'enfant, du fait de l'immaturité de son organisme.

Ces événements peuvent être secondaires à des interactions entre médicaments.

Si les études sur les EMI sont nombreuses, les études spécifiques sur l'épidémiologie des interactions médicamenteuses sont en nombre plus restreint. Ce nombre est encore plus restreint dans le domaine de la pédiatrie.

Après un rappel sur les événements médicamenteux iatrogènes (EMI), les interactions médicamenteuses et leur spécificité pédiatrique, nous présenterons une étude qualitative et quantitative des interactions médicamenteuses dans un hôpital pédiatrique.

Problématique

1 Evénements médicamenteux iatrogènes et erreurs médicamenteuses

1.1 Définitions

1.1.1 Erreurs médicamenteuses

L'Association pour l'Assurance Qualité en Thérapeutique et l'Evaluation (AAQTE) a défini l'erreur médicamenteuse comme « tout événement médicamenteux iatrogène évitable, potentiel ou avéré, résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique du patient. De tels évènements peuvent être secondaires à la prescription, la communication des ordonnances, l'étiquetage des médicaments, leur emballage et leur dénomination, leur préparation et leur dispensation, leur administration par un professionnel de santé, l'information et l'éducation du patient, le suivi thérapeutique ainsi que les modalités d'utilisation ».

1.1.2 Evénements médicamenteux iatrogènes

L'événement médicamenteux iatrogène (adverse drug event) se définit comme un dommage résultant d'une intervention médicale relative à un médicament [1]. Les évènements médicamenteux iatrogènes sont classés en événements évitables ou non :

1.1.2.1 Evénements médicamenteux iatrogènes inévitables

Ces événements médicamenteux iatrogènes sont des effets indésirables survenant lors d'une utilisation du médicament conforme aux référentiels (RCP, conférence de consensus, …) et pour lesquels aucune erreur n'a été commise.

1.1.2.2 Evénements médicamenteux iatrogènes évitables

Ce sont des événements médicamenteux iatrogènes dus à une erreur médicamenteuse lors d'une utilisation non conforme aux référentiels : prescription hors référentiel médical ou réglementaire ou bien divergence entre la prescription et l'administration par l'infirmière. Un événement médicamenteux iatrogène évitable peut être avéré ou potentiel, si l'erreur a été interceptée avant l'administration.

L'adjectif nosocomial désigne un événement iatrogène survenant au cours d'une hospitalisation.

Cette classification des événements médicamenteux peut être résumée par le diagramme suivant.

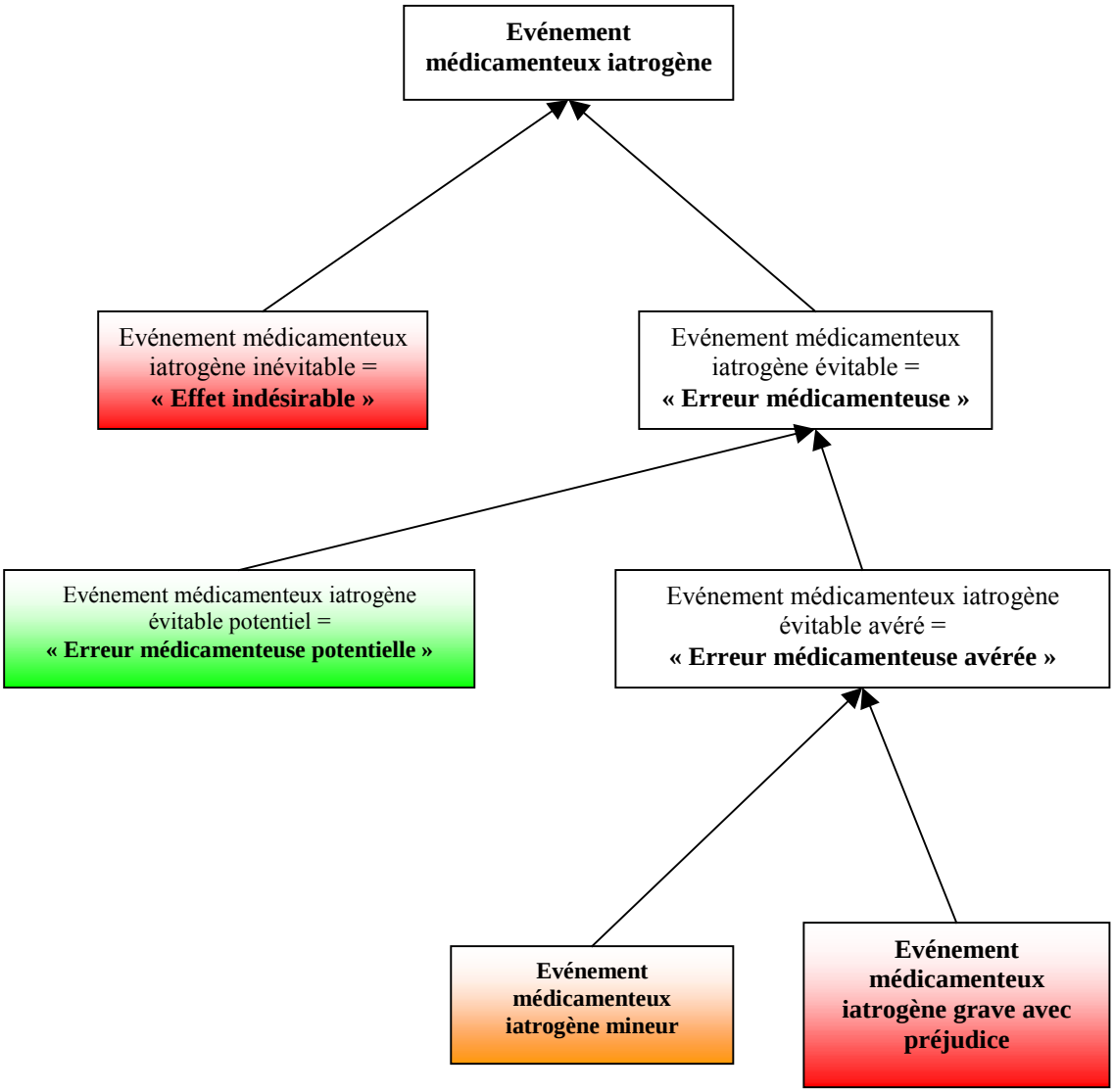

Evénement médicamenteux iatrogène
Evénement médicamenteux iatrogène inévitable = « Effet indésirable »
Evénement médicamenteux iatrogène évitable = « Erreur médicamenteuse »
Evénement médicamenteux iatrogène évitable potentiel = « Erreur médicamenteuse potentielle »
Evénement médicamenteux iatrogène évitable avéré = « Erreur médicamenteuse avérée »
Evénement médicamenteux iatrogène mineur
Evénement médicamenteux iatrogène grave avec préjudice

Figure 1 : classification des événements médicamenteux iatrogènes (EMI)

1.2 Epidémiologie des événements médicamenteux iatrogènes (EMI)

Le nombre d'études sur les EMI (Evénements Médicamenteux Iatrogènes) en milieu hospitalier est important. Cependant les items étudiés (EMI, effets indésirables) et les définitions utilisées au cours des études sont souvent différents. De ce fait, les résultats des études peuvent varier en fonction du type de recueil de données (déclaration spontanée ou détection informatique), de la méthode utilisée (prospective ou rétrospective) et des définitions utilisées [2].

Par conséquent, il n'existe pas de chiffres précis sur l'épidémiologie des EMI en milieu hospitalier. Nous pouvons juste donner un ordre de grandeur de leur prévalence qui s'échelonne entre 5 et 20%.

Au niveau nord américain, une étude rétrospective des déclarations d'événements médicamenteux entre 1993 et 1998 a permis de mettre en évidence 5366 erreurs médicamenteuses dont 9,8% ont abouti au décès du patient [3]. Cette étude précise que les médicaments les plus souvent impliqués, appartiennent aux classes thérapeutiques de la sphère du système nerveux central, de la sphère cardiovasculaire et des antinéoplasiques. Ce résultat est confirmé par une deuxième étude rétrospective nord américaine [4]. Les erreurs de prescriptions peuvent aussi entraîner un handicap pour le patient. Dans ce cas, les classes thérapeutiques les plus souvent impliquées sont les antibiotiques, les antinéoplasiques, les vaccins et les médicaments du système nerveux central [5].

Toutes ces études nord américaines mettent en lumière la sensibilité des patients appartenant aux âges extrêmes de la vie.

Une seule étude multicentrique existe au niveau français [6]. Cette étude « un jour donné », menée par les centres régionaux de pharmacovigilance, a évalué la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse hospitalière à 10,3% dans des unités de soins de chirurgie et de médecine. L'incidence journalière est évaluée à 1,7%. Ces chiffres sont sujets à des variations suivant la nature du service d'hospitalisation. Selon cette même étude, 5,3% de ces effets indésirables résultent d'un mésusage du médicament et peuvent donc être considérés comme évitables. Cette étude ne s'intéressant qu'aux effets indésirables qui se sont manifestés, elle ne donne pas une idée de la prévalence du mésusage du médicament.

Dans le domaine de la pédiatrie, deux études ont été menées sur les EMI [7] [8]. L'une de ces études réalisée dans un hôpital nord américain [7] a permis de mettre en évidence la grande fréquence de survenue des EMI potentiels ou avérés, respectivement 6/100 admissions et 8/100 admissions. Les EMI détectés lors de cette étude ont été classés comme sérieux ou comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital dans 18% des cas.

1.3 Stratégies de prévention des EMI

L'utilisation du médicament nécessite une bonne connaissance de celui-ci, ainsi qu'une bonne transmission de l'information entre les différents acteurs du circuit du médicament. La connaissance des données relatives au médicament peut être assurée par la mise à disposition et la diffusion de référentiels sur l'utilisation du médicament.

La communication entre les différents acteurs passe par l'utilisation d'un document lisible et compréhensible par l'ensemble des acteurs du circuit du médicament. Ce rôle est tenu par la prescription médicale rédigée par le médecin.

L'arrêté du 31 mars 1999 (JO du 1er avril 1999) prévoit que l'ordonnance doit contenir : l'identification du patient, son âge et, pour les enfants, le poids du patient. Elle doit également préciser pour chaque médicament prescrit : la dénomination du médicament/ produit prescrit, sa posologie, son mode d'emploi et la durée de traitement ou le nombre d'unités de conditionnement.

Ces dispositions du code de la santé publique sont renforcées par le code de déontologie qui dans son article 34, prévoit que « *le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne execution* ».

1.4 Informatique et prévention des EMI

Dans un but de prévention des EMI, la double exigence de transmission de l'information et de présentation d'aide, rentre dans le champ d'application de l'informatique qui se définit comme la science du traitement automatique de l'information. Cette science s'est en effet montrée capable de diminuer le nombre d'EMI. Elle intervient à deux niveaux de prévention des EMI.

Au niveau de la communication entre les acteurs de santé, elle permet de s'assurer de la lisibilité et de la complétude de l'ordonnance médicale. Pour cela, elle astreint le prescripteur à remplir l'ensemble des items indispensables à la bonne exécution de la prescription médicale. Elle permet également la transmission de cette prescription sans aucune étape de retranscription, source d'erreurs.

Au niveau de l'aide à la prescription, elle permet d'assister le prescripteur lors de la rédaction de l'ordonnance médicale. Cette aide peut porter entre autre sur :

- la présentation et la vérification des posologies,
- la recherche d'une allergie du patient au médicament, si le système de prescription est interfacé avec le dossier du patient,

- la recherche d'interactions médicamenteuses.

Cinq techniques informatiques sont appliquées pour résoudre les problèmes d'erreurs médicamenteuses [9] [10].

1.4.1 Prescription informatisée par le médecin ou computerized physician order entry (CPOE)

Devant le nombre important d'erreurs de prescription, l'homogénéisation des moyens de prescriptions sous forme de formulaires informatiques, couplée avec une dispensation nominative journalière, permet de prévenir ces erreurs. Cette technique est la seule pour laquelle, il existe un consensus sur son efficacité dans la prévention des EMI [9] [11] [12] [13] [14] [15].

Cette technique a également été mise en place dans des hôpitaux pédiatriques et s'est montrée aussi efficace que chez l'adulte [16].

1.4.2 Systèmes d'aide à la prescription ou clinical decision support systems (CDSSs)

Ce sont des systèmes d'aide à la décision qui sont capables de réduire les erreurs en apportant des aides au moment de la prescription : recherche des contre – indications et des interactions médicamenteuses, calcul des posologies [17]. Les systèmes d'aide à la prescription voient leur efficacité augmenter lorsqu'ils sont couplés avec des systèmes de CPOE [18].

Ces systèmes peuvent aussi servir à la détection des effets indésirables pourvu qu'une liaison entre l'ordonnance du patient et les résultats d'analyses biologiques soit établie [19, 20] [21].

La détection des interactions médicamenteuses est probablement le système d'aide à la décision thérapeutique le plus ancien. Cette technique se révèle efficace si nous raisonons en termes de modification de la prescription lorsque l'interaction est signalée au prescripteur. [22] [23].

L'expression de recommandations cliniques sous forme d'un formalisme manipulable par l'ordinateur, permet de faciliter l'application de ces recommandations par le médecin, au moment de la prescription.

1.4.3 Dispensation automatisée par les automates ou automated dispensing machines (ADMs)

Ces automates permettent d'assurer la dispensation nominative des médicaments. Deux types d'automates peuvent être individualisés [24] :

- les automates de dispensation au niveau des pharmacies à usage intérieur (PUI) comme par exemple HOMERUS® ou l'ATC 212®.

Figure 2 : HOMERUS®

Figure 3 : ATC 212®

- les automates de distribution placés dans les services cliniques à la place des armoires de service, comme par exemple les armoires PIXYS®.

Figure 4 : armoire PIXYS®

Les automates de dispensation situés dans les PUI permettent un gain de temps au niveau de l'étape de dispensation mais surtout une réduction du taux d'erreurs au niveau de cette étape du circuit du médicament. [25] [26].

1.4.4 Utilisation de codes à barres

Le code à barres identifie le médicament et le patient. Cette technologie permet de s'assurer que le bon médicament est administré au bon patient.

1.4.5 Traçabilité des admnistrations ou computerized medication administration record (CMAR)

Cette technique associée aux codes à barres permet de vérifier l'adéquation entre le médicament administré et le patient. Elle permet également de tracer l'étape d'administration du médicament.

2 Les interactions médicamenteuses

2.1 Epidémiologie des interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse peut se définir comme la modification de la cinétique physiologique d'un médicament par un autre médicament appelé « médicament précipitant ».

Deux études rétrospectives nord américaines permettent d'estimer la prévalence des interactions médicamenteuses. Leur fréquence est estimée à 6% des événements médicamenteux entraînant le

décès du patient [4] et à 2% des événements médicamenteux entraînant un handicap pour le patient [5].

2.2 Rappels sur les interactions médicamenteuses [27]

En fonction du siège physiologique de la modification, les interactions médicamenteuses peuvent se subdiviser en deux grandes familles : les interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.

2.2.1 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

Ce type d'interactions peut résulter de l'action des deux médicaments sur la même cible pharmacologique. Si les deux molécules vont dans le même sens de stimulation / inhibition, un effet de potentialisation de l'effet est observé, comme par exemple lors de l'association de deux molécules adrénergiques. En revanche, si les deux molécules sont antagonistes, un effet d'inhibition de la première par la deuxième, survient comme par exemple lors de l'association d'un bétâ–bloquant et d'un bétâ-stimulant.

Ces effets de potentialisation et d'inhibition peuvent aussi se retrouver sans que les deux médicaments agissent sur la même cible pharmacologique. En effet, il peut également y avoir une interaction si deux médicaments agissent sur deux systèmes physiologiques différents mais dont l'un régule l'action de l'autre. Cette situation est retrouvée lors de l'association de l'amiodarone avec un bétâ–bloquant. Dans ce cas, il existe une augmentation du risque de troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction par l'amiodarone suite à la suppression des mécanismes sympathiques compensateurs par le bétâ–bloquant.

2.2.2 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

Ces interactions interviennent lors des grandes étapes pharmacocinétiques.

2.2.2.1 Absorption

Les interactions concernées par la phase d'absorption résultent essentiellement de modification de la solubilité illustrée par la complexation des fluoroquinolones par les sels de fer ou le sucralfate, et d'effet barrière entre la molécule et la muqueuse digestive survenant lors de l'administration d'un médicament avec un pansement gastrique.

2.2.2.2 Distribution

Les interactions médicamenteuses survenant lors de la phase de distribution concernent principalement les phénomènes de déplacement d'un principe actif lié aux protéines plasmatiques par un autre principe actif de plus grande affinité. Le médicament déplacé voit alors sa fraction libre augmenter. Cet effet est par exemple retrouvé lors de l'association de la warfarine et d'un sulfamide hypoglycémiant.

2.2.2.3 Métabolisme

Les xénobiotiques sont métabolisés par deux types de réactions :

- réactions de phase I : ce sont des réactions d'oxydation notamment par les cytochromes hépatiques (essentiellement CYP 3A4, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19),
- réactions de phase II : ce sont des réactions de conjugaison avec les molécules endogènes (glucuro ou sulfo conjugaison).

Les interactions observées concernent surtout les réactions de phase I. Une inhibition peut être observée comme par exemple lors de l'association de fluconazole et de warfarine où le fluconazole inhibe le métabolisme de la warfarine. A l'inverse, une induction enzymatique peut survenir par exemple dans l'association entre le phénobarbital et les contraceptifs oraux où le barbiturique stimule le métabolisme de l'oestro–progestatif.

2.2.2.4 Elimination

Les interactions observées à ce niveau concernent essentiellement l'élimination rénale. Elles sont en nombre limité et agissent par :

- compétition / inhibition au niveau de la sécrétion tubulaire active comme par exemple lors de l'association d'une pénicilline avec du probénécide (BENEMIDE®),
- modification de la fraction de la forme ionisée de la molécule comme par exemple lors de l'association de phénobarbital avec un alcalinisant urinaire.

2.3 Interactions médicamenteuses et pédiatrie [28] [29] [30] [31]

Dans le domaine des interactions médicamenteuses comme pour tout domaine de la médecine, l'enfant ne doit pas être considéré comme un adulte en modèle réduit. Au contraire, l'enfant doit être considéré comme un type d'individu ayant ses propres spécificités. Ces spécificités sont surtout d'ordre pharmacocinétique et touchent toutes les étapes de la cinétique médicamenteuse.

2.3.1 Phase d'absorption

L'absorption, selon la voie utilisée, est différente de celle observée chez l'adulte.

Par voie orale, nous observons une vitesse d'absorption moindre entraînant un pic plasmatique moindre (modification de Cmax) et un retard de ce pic (allongement de Tmax). Ceci est essentiellement dû à une hypochlorhydrie, une diminution de la vidange gastrique et une diminution de la vitesse d'absorption intestinale. Ce phénomène est observé en période néonatale.

Par voie intramusculaire, la vitesse de passage dans le flux sanguin est modifiée car la masse musculaire est moindre. Or la vitesse d'absorption est fonction du flux sanguin musculaire.

Par voie cutanée, la résorption est majorée chez le nouveau-né et le nourrisson car nous observons un rapport surface cutanée / poids corporel plus élevé ainsi qu'une hydratation plus importante de la couche cornée.

2.3.2 Phase de distribution

Deux paramètres influençant la distribution sont modifiés chez l'enfant.

2.3.2.1 Compartiments hydriques et adipeux

L'eau totale représente 75% du poids corporel chez le nouveau-né (85% chez le prématuré) contre 60% chez l'adulte. Ce fort pourcentage d'eau se trouve surtout présent au niveau extracellulaire (45% contre 25% chez l'adulte). Les valeurs de l'âge adulte sont atteintes vers l'âge de 1 an.

Par ailleurs le secteur adipeux représente 15% du poids corporel à la naissance et peut augmenter jusqu'à 25% chez le nourrisson.

2.3.2.2 Liaison aux protéines plasmatiques

Chez l'enfant, l'affinité et la concentration des protéines plasmatiques n'est pas la même que chez l'adulte.

Ainsi, une hypoalbuminémie est observée chez le nouveau né (Fig 5), ainsi qu'une moindre affinité de l'albumine pour les médicaments. Les capacités de fixation adulte de l'albumine sont atteintes vers l'âge de 6 mois à 1 an.

Ceci est également observé pour l'alpha-1-glycoproteine acide qui fixe les bases faibles (Fig 5).

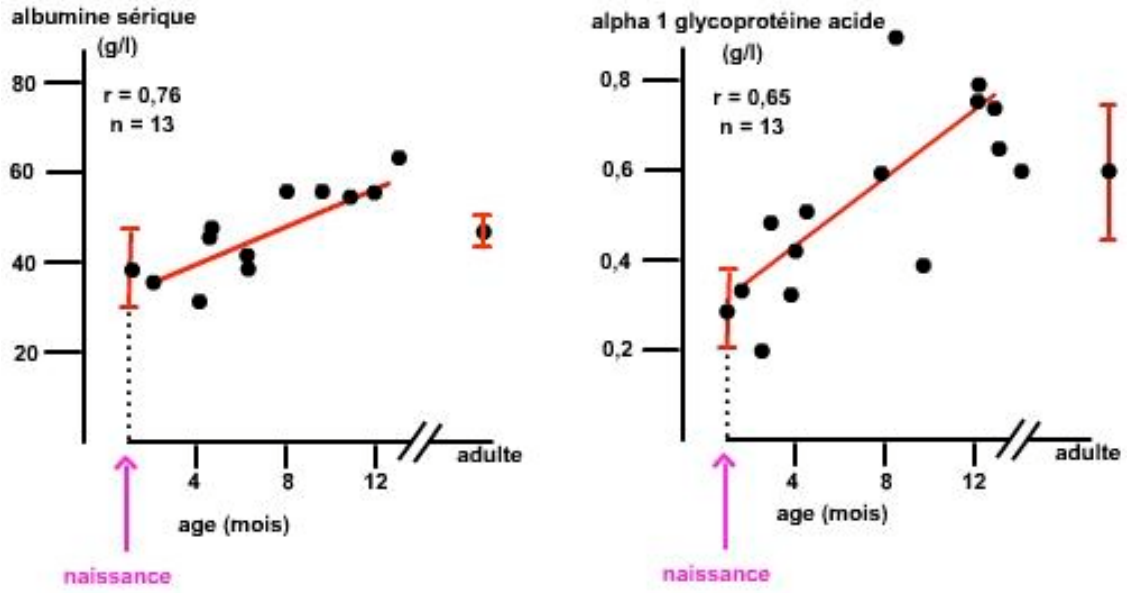


Figure 5 : variation de la concentration sérique de l'albumine et de l'alpha-1-glycoproteine acide au cours de la première année de la vie [31]

De ce fait, une augmentation de la fraction libre des médicaments est observée. Ce phénomène est rapporté pour des principe actifs comme le furosémide (Fig 6) et le clonazépam (Fig 7).

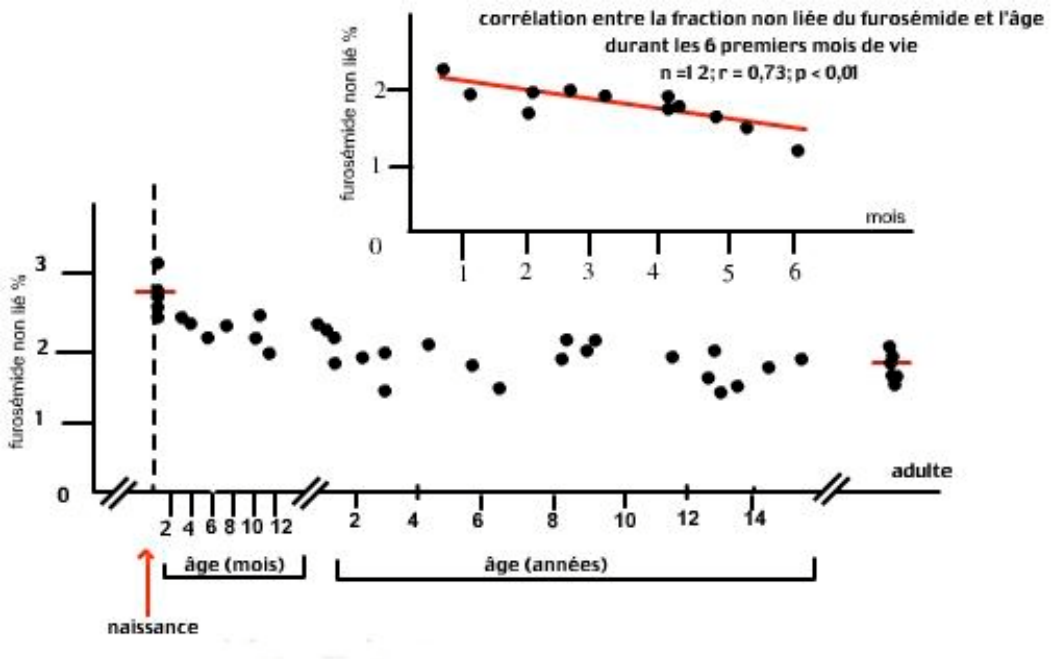


Figure 6 : influence de l'âge sur la fraction non liée du furosémide [31]

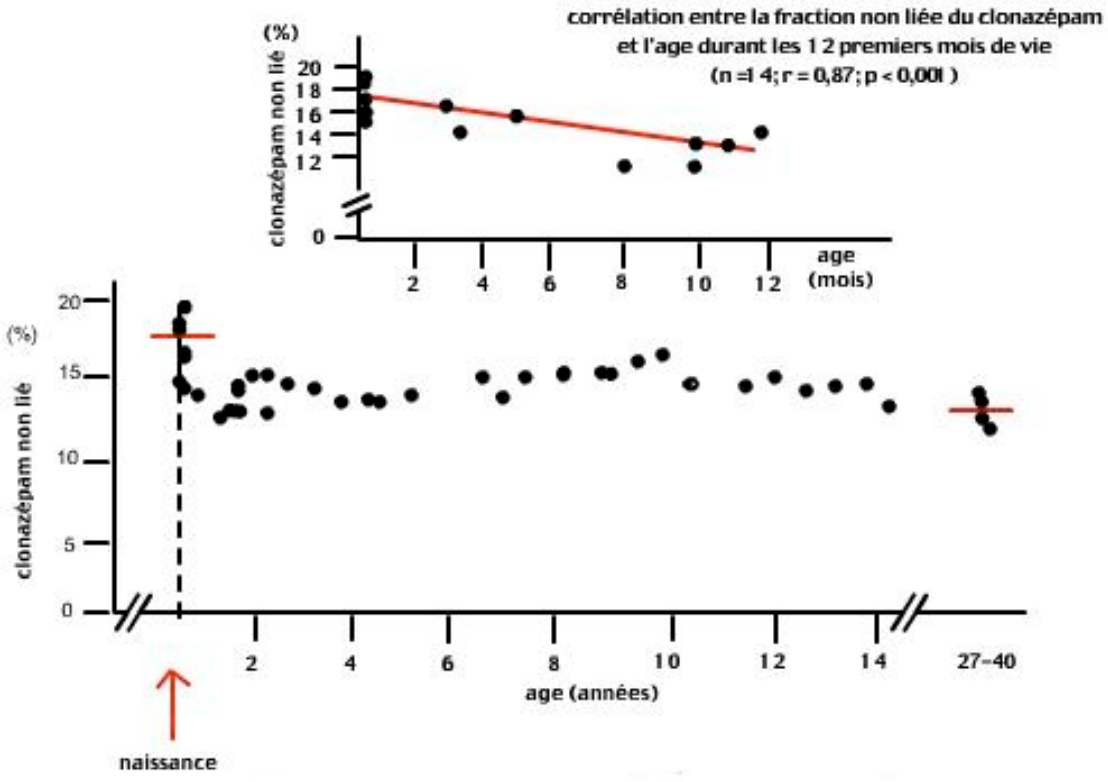


Figure 7 : influence de l'âge sur le fraction non liée du clonazépam [31]

Ces particularités peuvent être à l'origine d'événements médicamenteux iatrogènes par compétition entre principes actifs ou entre principes actifs et molécules endogènes.

Ce phénomène est bien illustré par l'affinité de la bilirubine pour les protéines plasmatiques. Ainsi l'utilisation chez le nouveau–né de molécules comme les sulfonamides ou la ceftriaxone (ROCEPHINE®) pouvant déplacer la bilirubine de ses sites de fixation, expose à un risque d'ictère nucléaire.

En dernier lieu, il convient de noter que la barrière hémato-encéphalique est immature à la naissance, ce qui facilite la diffusion de médicaments au niveau du liquide céphalorachidien et du système nerveux central, d'où un risque de toxicité neurologique comme par exemple des troubles extrapyramidaux avec le métoclopramide et des convulsions avec les anti-histaminiques H2.

2.3.3 Métabolisme

Les capacités de métabolisation des xénobiotiques ne sont pas les mêmes que chez l'adulte, du fait de l'immaturité des systèmes enzymatiques. Si le chloramphénicol (CEBENICOL® 0,4% COLLYRE) a une demi–vie de 4 heures chez l'adulte, cette demi–vie est de 25 heures chez le nouveau–né. La répartition entre les différents cytochromes est également différente de celle de l'adulte [32] [33]. Ces différences de répartition des cytochromes peuvent se traduire soit par une augmentation soit

par une diminution des capacités de métabolisation pour certaines molécules, comme par exemple pour la ciclosporine dont la clairance plasmatique est plus importante chez les enfants de moins de 8 ans [32].

Ces différences peuvent également se manifester par une voie métabolique différente de celle observée chez l'adulte :

- Sulfoconjugaison du paracétamol au lieu de glycuroconjugaison,
- Méthylation de la théophylline en caféine.

2.3.4 Elimination

L'élimination est surtout rénale et fait intervenir 2 mécanismes.

- La filtration glomérulaire est diminuée chez le nouveau - né mais augmente dans les 3 jours de la vie pour atteindre les capacités de l'adulte avant la fin du premier mois de vie. Cette filtration permet l'élimination de molécule comme la gentamicine. Ainsi la clairance de la gentamicine augmente linéairement avec l'âge gestationnel et de façon exponentielle avec l'âge post natal.
- La sécrétion tubulaire est également diminuée chez le nouveau - né comme la filtration glomérulaire, mais augmente pour atteindre sa valeur définitive vers l'âge de 2 mois. Ce mécanisme permet l'élimination de molécules comme la pénicilline G, l'ampicilline, la ticarcilline ou le furosémide (Fig 8).

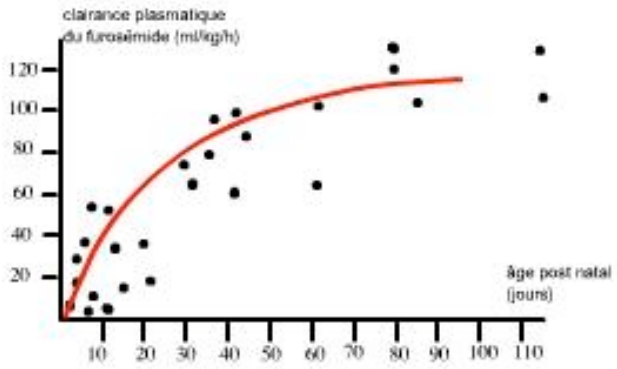


Figure 8 : évolution de la clairance rénale du furosémide au cours des 4 premiers mois de la vie [31]

Ces différences physiologiques modifient la sensibilité des enfants aux interactions médicamenteuses par rapport à l'adulte.

2.4 Interactions médicamenteuses et manifestation clinique

2.4.1 Impact clinique des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses peuvent être néfastes. Dans ce cas, elles entrent dans le domaine des événements iatrogènes médicamenteux. Elles peuvent même être dans certains cas considérées comme des erreurs de prescription. Quelque soit leur classification, elles peuvent être à l'origine d'une :

- augmentation de l'effet pharmacologique avec un risque de toxicité.
- diminution de l'effet pharmacologique avec un risque d'inefficacité thérapeutique.
- augmentation des effets indésirables du traitement.

L'existence de ces effets néfastes a amené l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) à travers le GTIAM (Groupe de Travail sur les Interactions Médicamenteuses), à définir 4 niveaux de gravité pour les interactions médicamenteuses :

- association contre – indiquée,
- association déconseillée,
- association nécessitant des précautions d'emploi,
- association à prendre en compte.

Dans d'autres cas, les interactions médicamenteuses peuvent être bénéfiques et être recherchées pour le bénéfice du patient. C'est le cas, pour le KALETRA® où le ritonavir, présent à faible dose, inhibe le métabolisme du lopinavir, donc en augmente les concentrations plasmatiques avec pour conséquences la possibilité de diminuer la quantité administrée et d'espacer les prises (effet « booster »).

2.4.2 Interactions médicamenteuses et variabilité intra / inter – individuelle

La pharmacocinétique est sujette à des variations :

- intra–individuelle : alcalinisation des urines en cas de régime, immaturité des systèmes enzymatiques de métabolisation des xénobiotiques à la naissance, présence d'aliments dans le tractus digestif, etc.
- inter–individuelle [27] : suivant les ethnies le matériel enzymatique peut être sujet à de fortes variations. C'est ainsi que les anti–dépresseurs et le diazepam respectivement métabolisés par le cytochrome 2D6 et 2C19, font l'objet d'une réduction de la posologie

chez les sujets d'origines orientales [34]. En effet, ces deux cytochromes ont une activité moindre chez les orientaux. Les cytochromes 2D6, 2C9, 2C19 font l'objet d'un polymorphisme génétique. Un polymorphisme existe également avec la P-glycoproteine qui peut être responsable de variations pharmacocinétiques. L'impact clinique de ce polymorphisme n'est pas encore bien connu [35].

Les interactions médicamenteuses pouvant induire des modifications de la pharmacocinétique d'un médicament, sont également sujettes à des variations intra / inter – individuelles. La connaissance du profil enzymatique d'un individu et des voies de métabolisation des médicaments doit donc permettre de mieux adapter la thérapeutique en terme d'évaluation du rapport bénéfice/risque en cas d'interaction [33]. Cette connaissance doit également permettre de mieux cerner les patients chez lesquels un effet indésirable a une probabilité plus grande de se produire [36].

Protocole de l'étude

3 Présentation du circuit du médicament à l'hôpital Robert Debré (annexe 1)

L'hôpital Robert Debré a ouvert ses portes au cours de l'année 1988. Il s'agit d'un hôpital disposant de 510 lits répartis entre la pédiatrie et la maternité, constituant ainsi un pôle mère – enfant. Dès l'ouverture, l'ensemble du système d'information a été centré autour du système PCS® (Patient Care System) qui permet de gérer toutes les prescriptions d'analyses biologiques, d'examens radiologiques et de produits pharmaceutiques. En dernier lieu, le système PCS® permet de consulter les résultats d'analyses biologiques.

Au niveau des prescriptions pharmaceutiques, PCS® permet de gérer deux des trois étapes du circuit du médicament : la prescription et la dispensation [37]. L'administration des médicaments est facilitée par l'édition quotidienne du plan de prise des médicaments. Ce document « papier » permet à l'infirmière de prendre connaissance des médicaments à administrer à chaque patient et d'y inscrire l'administration.

3.1 Prescription médicamenteuse

Selon le code de la santé publique, la prescription médicamenteuse est un acte médical. Cette exigence est respectée dans PCS®, puisque seules les personnes ayant un droit de prescription selon le code de la santé publique (médecin, chirurgien – dentiste, sage femme) peuvent avoir accès à cette fonctionnalité grâce à leur « login » (identifiant) et à leur mot de passe.

Les personnes répondant aux exigences réglementaires ont ainsi accès à l'écran « médecin ». A partir de cet écran, le prescripteur peut choisir le patient, pour lequel il veut effectuer une prescription, grâce à : son nom, son NDA (numéro de séjour), son NIP (numéro permanent d'identification), sa date de naissance ; ou le sélectionner dans la liste des patients d'une unité d'hospitalisation. Il choisit ensuite la nature de la prescription à effectuer : biologique, pharmacie, radiologie, etc.

Dans le cas de la prescription médicamenteuse, le prescripteur va ensuite renseigner des items dont la saisie est obligatoire pour certains :

- poids du patient : champs à saisie obligatoire. Ce champ est saisi lors de la première prescription.

- médicament prescrit (dénomination et voie d'administration) : champs à saisie obligatoire. Le choix du médicament se fait dans la base de données des médicaments disponibles à la prescription sur l'hôpital. La recherche du médicament peut se faire dans l'index alphabétique du livret thérapeutique de l'hôpital ou par sélection dans l'écran de prescription propre au service. Cet écran de prescription propre au service présente les médicaments utilisés couramment dans un service clinique donné.
- dose à administrer à chaque prise : champs à saisie obligatoire. La saisie se fait en texte libre.
- fréquence journalière de prise : champs à saisie obligatoire. La saisie peut se faire en texte libre où à l'aide d'un code pris dans une liste.
- durée de la prescription : champs à saisie obligatoire. Cette durée ne peut excéder 31 jours.
- instructions : champs à saisie facultative. Le prescripteur peut préciser certaines modalités d'administration du médicament. Exemple : vitesse de perfusion, solvant de dilution.

Pour établir sa prescription, le prescripteur est aidé par les recommandations posologiques émises par le COMEDIMS (Commission du Médicament & des Dispositifs Médicaux Stériles) de l'hôpital, qui lui sont proposées lors du choix du médicament. Il est également assisté dans sa prescription par un module de détection des interactions médicamenteuses, lui indiquant les interactions entre le médicament qu'il a choisi et les médicaments déjà prescrits au patient.

La prescription des mélanges pour nutrition parentérale et des perfusions ioniques se fait à l'aide d'écrans spécifiques de prescription dans lesquels le prescripteur choisit les composants dans une liste de composants autorisés.

3.2 Dispensation pharmaceutique

La dispensation peut se faire selon différents modes : en routine ou en urgence, mais dans tous les cas, l'opérateur dispose toujours des mêmes informations et fonctionnalités.

L'opérateur visualise l'ensemble de la prescription de chaque médicament :

- identification du patient : nom, prénom, NPA, NIP, poids, âge, unité d'hospitalisation.
- spécialité médicamenteuse prescrite.
- posologie : dose unitaire, fréquence de prise, durée de la prescription.

Il a accès aux éventuelles interactions médicamenteuses existant entre le médicament en cours de dispensation et les autres médicaments prescrits au patient, ainsi qu'aux recommandations posologiques émises par le COMEDIMS.

Lors de la dispensation, l'opérateur identifie le médicament dispensé à l'aide d'un code à barres qui permet de le comparer au médicament prescrit. En cas de discordance entre la dispensation et la prescription, une confirmation est demandée à l'opérateur. Dans un but comptable, l'opérateur enregistre également le nombre d'unités de prises délivrées.

3.3 Gestion des interactions médicamenteuses à l'hôpital Robert Debré

Le système PCS®, lors de la prescription médicamenteuse, indique, en temps réel, les éventuelles interactions entre le médicament que le prescripteur est sur le point de prescrire et les médicaments qui lui sont déjà prescrits (cf annexe 2 : écran « interaction médicamenteuse »).

Il indique 4 niveaux d'interactions : contre-indication, association déconseillée, précautions d'emploi, prescription en double. Pour les 3 premiers niveaux d'interactions, PCS® propose à l'utilisateur, de visualiser en ligne, la notice officielle de l'interaction, telle qu'elle a été validée par le GTIAM.

Le prescripteur peut avoir deux attitudes :

- confirmer la prescription en passant outre l'interaction, s'il estime que le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque.
- renoncer à la prescription si le risque est supérieur au bénéfice attendu.

La détection des interactions médicamenteuses repose sur la comparaison du couple formé par les codes UCD (Unité de Conditionnement de Dose) des médicaments prescrits avec une table contenant les couples formés par les codes UCD de médicaments interagissant entre eux [38].

La table de comparaison est fournie par la base de données THERIAQUE® entretenue par le CNHIM (Centre national d'information sur le médicament hospitalier). Elle est le reflet de l'ensemble des interactions validées par le GTIAM.

4 Objectifs

Les interactions médicamenteuses font partie des EMI potentiels. Leur existence étant décrite dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit) d'un médicament, elles peuvent être considérées comme des EMI évitables. En effet, elles résultent d'une non observance consciente ou inconsciente des RCP du médicament.

Si les EMI dans leur globalité font l'objet de communication du fait de leur impact en terme de santé publique, il y a peu de communications sur les seules interactions médicamenteuses.

L'objectif de notre travail est donc de proposer une étude descriptive des interactions médicamenteuses détectées par le module « interactions médicamenteuses » de PCS®.

Cet objectif peut être divisé en deux sous objectifs :

- étudier les interactions en termes de fréquence en fonction de leur gravité, des spécialités, des classes ATC et des principes actifs impliqués.
- évaluer le service rendu par la pharmacie en terme de détection des interactions médicamenteuses, la pharmacie assurant la gestion de la base de données sur les médicaments et les interactions médicamenteuses.

Cette étude est à notre connaissance la première qui analyse de façon exhaustive les interactions médicamenteuses prescrites dans un hôpital pédiatrique sur une durée de 1 an.

5 Matériel & méthodes

5.1 Matériel

Le matériel à notre disposition est de deux types : des données et des logiciels.

Les données sont représentées par les extractions des interactions détectées par PCS® du 1er septembre 2002 au 31 août 2003, sous forme de fichiers ASCII (American Standard Code for Information Interchange). Les données sont également représentées par les tables de la base de données THERIAQUE® éditée par le CNHIM. Pour chaque table de la base de données THERIAQUE®, le CNHIM met à disposition un fichier au format ASCII.

Les logiciels sont représentés par le système de gestion de bases de données MS-ACCESS® complété par le langage de programmation ACCESS-VBA®.

5.2 Méthodes

Les fichiers d'interactions médicamenteuses générés par PCS® représentent un volume important d'informations. Pour pouvoir manipuler cette masse d'informations, nous avons donc mis en place une application (cf annexe 3) [39] permettant de valoriser les fichiers ASCII produit par PCS® et d'exécuter un certain nombre de requêtes pour extraire de l'information.

Grâce à cette application, nous avons relevé mensuellement entre le 1er septembre 2002 et le 31 août 2003 :

- le nombre total d'interactions et le nombre d'interactions assumées par le médecin prescripteur,
- le nombre de classes ATC pour l'ensemble des interactions médicamenteuses et pour les seules interactions médicamenteuses assumées par le médecin prescripteur,
- le nombre de principes actifs pour l'ensemble des interactions et pour les seules interactions médicamenteuses assumées par le médecin prescripteur.

Ces chiffres ont été relevés pour chacun des 4 niveaux d'interactions reconnus par le système PCS® : contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi, prescription en double.

L'opération a été réalisée sur l'ensemble de l'hôpital et pour le service de pédiatrie général seul. Cette recherche permet d'avoir une image de l'ensemble des interactions médicamenteuses détectées durant 1 an sur l'hôpital et de rechercher les spécificités du service de pédiatrie générale.

Résultats

6 Résultats sur l'ensemble de l'hôpital

6.1 Evolution des interactions médicamenteuses

Au cours des 12 mois étudiés (1er septembre 2002 au 31 août 2003), le module de détection des interactions médicamenteuses a mis en évidence 12326 interactions dont 8468 (68,70%) ont été assumées par le prescripteur. Les variations de ce nombre d'interactions sont présentées dans la figure 9. La courbe de ce graphique permet de voir un pic aux mois de novembre et décembre 2002. Ce pic résulte d'une augmentation du nombre d'interactions et non d'une augmentation de l'activité hospitalière, comme le montre la figure 10.

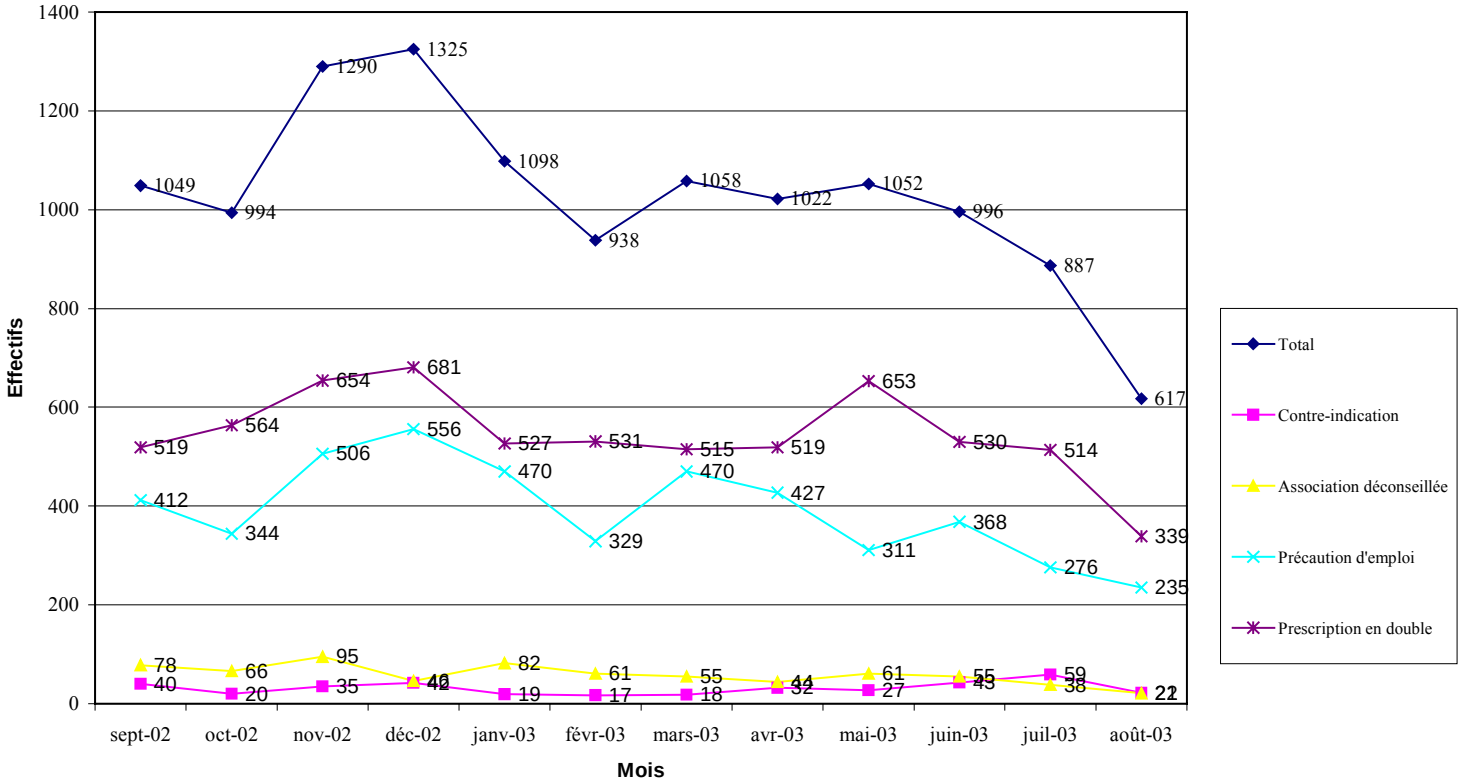


Figure 9 : évolution du nombre des interactions entre le 1er septembre 2002 et le 31 août 2003

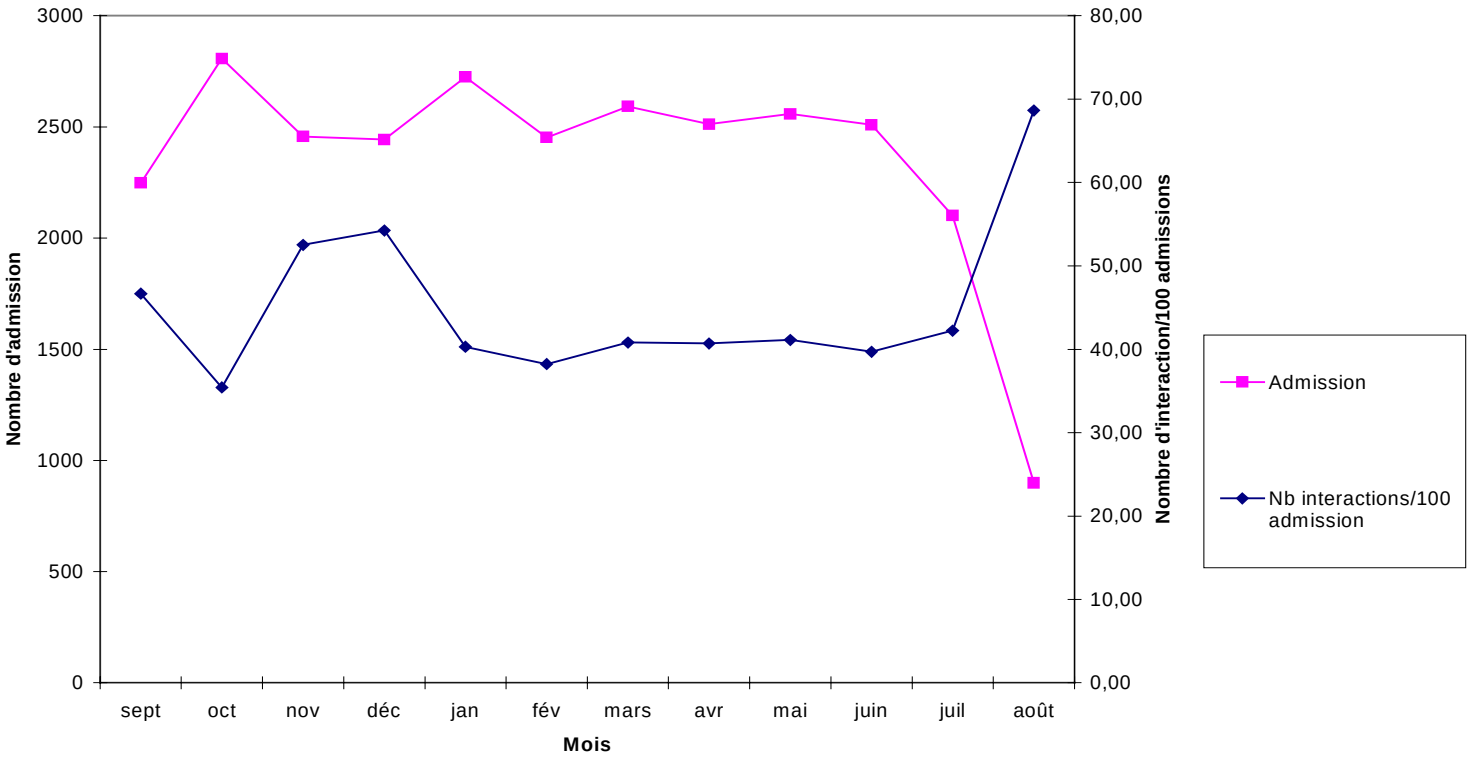


Figure 10 : évolution des interactions par rapport à l'activité

La courbe de variation du rapport nombre d'interactions / 100 admissions laisse apparaître deux pics : un premier pic au mois de novembre qui se retrouve sur la courbe de variation en valeur absolue du nombre d'interaction et un deuxième pic au mois d'août.

6.2 Caractéristiques des interactions détectées

Les caractéristiques pharmacologiques des 12326 interactions détectées durant la période étudiée, peuvent être résumées dans le tableau I.

Tableau I : caractéristiques générales des interactions médicamenteuses détectées sur l'ensemble de l'hôpital

	Nb d'interactions	**Nb de classes ATC**	**Nb de principes actifs**	**Nb de spécialités**
Ensemble des interactions	12 326 (100%)	190 (100%)	276 (100%)	738 (100%)
Interactions de niveau : contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi	5 780 (47%)	96 (50%)	141 (51%)	294 (40%)
Interactions contre-indiquées ou associations déconseillées	1 076 (9%)	44 (27%)	58 (21%)	125 (17%)
Associations déconseillées	702 (6%)	33 (17%)	44 (16%)	96 (13%)
Interactions contre-indiquées	374 (3%)	19 (10%)	25 (8%)	50 (7%)
Interactions confirmées par le prescripteur	8468 (69%)	169 (89%)	237 (86%)	632 (86%)

Un principe actif peut donner lieu à des interactions de plusieurs niveaux de gravité. De même, une classe ATC peut intervenir dans des interactions médicamenteuses de plusieurs niveaux.

6.3 Caractéristiques de l'ensemble des interactions

Les 20 premiers principes actifs impliqués sont présentés dans le tableau II.

Tableau II : les 20 premiers principes actifs impliqués dans l'ensemble des interactions médicamenteuses détectées sur l'ensemble de l'hôpital

DCI	Global Nb apparition	Sauf Duplication : Nb apparition (rang)	Interactions confirmées : Nb apparition (rang)
SALBUTAMOL	2018	0	1534 (1)
FUROSEMIDE	834	812 (1)	635 (2)
ENOXAPARINE	740	715 (2)	561 (3)
CICLOSPORINE	603	574 (3)	446 (4)
METHYLPREDNISOLONE	538	506 (4)	373 (5)
PREDNISONE	417	417 (5)	321 (6)
NALBUPHINE	416	156 (22)	198 (17)
ALBUMINE	373	0	282 (7)
FLUCONAZOLE	337	319 (6)	238 (9)
AUTRES ANTIACIDES, MEDICAMENTS DE L'ULCERE PEPTIQUE ET DES FLATULENCES	321	318 (7)	244 (8)
HYDROCORTISONE	308	280 (9)	225 (10)
EDETATE DE FER SODIQUE	289	261 (11)	218 (12)
VALPROIQUE ACIDE	289	266 (10)	225 (11)
FUMARATE FERREUX	286	253 (13)	213 (13)
KETOPROFENE	286	282 (8)	209 (15)
NIFEDIPINE	269	257 (12)	212 (14)
WARFARINE	253	250 (14)	207 (16)
AMPHOTERICINE B	237	25 (55)	165 (18)
METHOTREXATE	217	142 (23)	163 (19)
ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	215	202 (15)	150 (22)
Total échantillon	9246 (57%)	6035 (60%)	6819 (60%)
Total global	16125 (100%)	10038 (100%)	11428 (100%)

Duplication = prescription en double.

Nous constatons que les 20 premiers principes actifs représentent 60% des principes actifs rencontrés dans les interactions médicamenteuses.

Les interactions du salbutamol, de l'albumine et des immunoglobulines polyvalentes sont exclusivement des prescriptions en double. Dans le cas du salbutamol, ces interactions trouvent leur origine dans des problèmes de relais entre la voie injectable et la voie orale dans le service d'obstétrique où il est utilisé dans les menaces d'accouchement prématuré.

Les interactions du méthotrexate concernent en priorité des problèmes de prescription en double entre la voie générale et la voie intrathécale. Elles sont également dominées par les associations avec le cotrimoxazole pouvant entraîner une majoration des effets du méthotrexate sur les lignées sanguines. Cette interaction est presque exclusivement observée dans le service d'hématologie clinique où le méthotréxate est utilisé dans le traitement des leucémies de l'enfant. Elle peut donc

être considérée comme une fausse interaction. En effet, une toxicité hématologique est alors recherchée.

Les 20 premières classes impliquées sont présentées dans le tableau III.

Tableau III : les 20 premières classes ATC impliquées dans l'ensemble des interactions médicamenteuses détectées sur l'ensemble de l'hôpital

Code	Global Nb interaction	Sauf Duplication : Nb apparition (rang)	Interactions confirmées : Nb apparitions (rang)
H02AB : Glucocorticoïdes	1666	1587 (1)	1221 (1)
R03AC : Bêta-2 stimulants spécifiques pour la voie inhalée	1051	0	784 (2)
R03CC : Bêta-2 stimulants spécifiques pour la voie systémique	994	0	761 (3)
C03CA : Diurétiques de la famille des sulfonamides	852	830 (2)	646 (4)
B01AB : Héparines	791	761 (3)	598 (5)
L04AA : Agents immunosuppresseurs sélectifs	635	593 (4)	468 (6)
J01GB : Aminosides autres que la streptomycine	448	383 (6)	256 (10)
M01AE : Anti-inflammatoires dérivés de l'acide propionique	447	439 (5)	335 (7)
B05AA : Substituts de plasma.	373	0	282 (8)
J02AC : Antifongiques systémiques de la famille des triazolés.	357	338 (7)	254 (11)
C08CA : Inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridine	344	300 (9)	257 (9)
A02 : Anti-acides, médicaments pour le traitement des ulcères et flatulence	321	318 (8)	244 (12)
N03AG : Anti-épileptiques dérivés d'acide gras.	293	269 (10)	227 (13)
B03AB : Anti-anémique - Fer trivalent pour usage oral	291	261 (11)	219 (14)
B03AA : Anti-anémique - Fer bivalent pour usage oral	286	253 (12)	213 (15)
B03AE : Anti-anémique - Fer en association autre que l'acide folique	263	238 (14)	205 (17)
B01AA : Anti-vitaminique K	255	251 (13)	209 (16)
A02BC : Inhibiteurs de la pompe à proton.	232	55 (32)	128 (26)
J02AA : Anti-fongique pour usage systèmique-antibiotique.	232	25 (44)	160 (21)
L01BA : Anti-métaboliques analogues de l'acide folique	217	142 (21)	163 (19)
Total échantillon	10348 (66%)	7043 (71%)	7630 (68%)
Total global	15709 (100%)	9882 (100%)	11230 (100%)

Duplication = prescription en double.

Les glucocorticoïdes représentent la classe ATC impliquée dans plus de 10% des interactions médicamenteuses. Ces interactions sont principalement des précautions d'emploi.

Les bêta-2 stimulants toutes voies d'administration confondues représentent la classe pharmacologique la plus souvent impliquée dans les interactions médicamenteuses.

La classe des diurétiques de la famille des sulfonamides est réduite au furosémide. Ces interactions sont principalement des précautions d'emploi pour la prévention de l'hypokaliémie ou de l'hyperkaliémie et des chocs hypotensifs.

6.4 Caractéristiques des interactions confirmées par le prescripteur

Sur les 276 principes actifs impliqués dans les interactions, seuls 237 principes actifs sont retrouvés dans les interactions assumées par les prescripteurs. Les 37 principes actifs donnant lieu à des interactions qui ne sont pas assumées par les prescripteurs sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV : les principes actifs exclusivement impliqués dans des interactions non confirmées par le prescripteur

Principe actif	Nb d'interactions	Commentaires
Alimémazine	1	Duplication
Alprazolam	1	Duplication
Association d'altizide et de diurétiques épargneurs potassique	1	Précaution d'emploi (LASILIX®)
Atracurium	1	Précaution d'emploi (Gentamicine)
Autres médicaments agissant sur les capillaires	1	Duplication
Aztréonam	1	Précaution d'emploi
Gluconate de calcium	2	Contre indication avec la digoxine
Cefaclor	1	Duplication
Cefixime	1	Duplication
Cefpodoxime	1	Duplication
Acide clodronique	1	Précaution d'emploi avec FERROSTRANE®
Colchicine	1	Duplication
Cortivazol	1	Précaution d'emploi avec SOLUMEDROL®
Alpha dornase	1	
Hémamidine	2	Duplication
Héxétidine	1	Duplication
Homatropine	1	Duplication
Ifosfamide	1	Duplication
Lactitol	1	Duplication
Larmes artificielles	1	Duplication
Pidolate de magnésium	1	Duplication
Mercaptamine	2	Duplication
Pentagastrine	1	Duplication
Pimozide	1	Contre indication avec JOSACINE®
Association pipéracilline et inhibiteurs d'enzymes	3	Dont 1 association déconseillée avec le méthotrexate
Piracétam	1	Duplication
Chlorure de potassium	1	Duplication
Quinine	1	Duplication
Riboflavine	4	Duplication
Sorbitol	1	Duplication
Spiramycine	1	Duplication
Sulprostone	1	Duplication
Tétrazépam	1	Duplication
Timolol	1	Duplication
Tuberculine	1	Duplication
Valaciclovir	2	Duplication

Duplication = Prescription en double

Les interactions de ces principes actifs sont en majorité des prescriptions en double. Nous notons cependant 2 associations contre-indiquées pouvant entraîner des troubles cardiaques ainsi qu'une association déconseillée.

Sur les 189 classes ATC impliquées dans les interactions détectées par PCS®, seules 168 classes se retrouvent dans les interactions assumées par les prescripteurs. Les 21 classes donnant lieu à des interactions qui ne sont pas assumées par les prescripteurs sont :

- A07DA : Anti-diarrhéiques type anti-propulsifs, 1 interaction signalée.
- A12BA : Supplémentation en potassium, 1 interaction signalée.
- A12CC : Supplémentation en magnesium, 1 interaction signalée.
- A16AA : Dérivés d'acides aminés, 2 interactions signalées.
- C03EA : Diurétiques thiazidiques en association à des inhibiteurs potassiques, 1 interaction signalée.
- C05C : Vasoprotecteurs stabilisateurs des capillaires, 1 interaction signalée.
- D08AC : Antiseptiques et désinfectants de la famille des biguanides et amidines, 2 interactions signalées.
- J01DF : Anti-infectieux antibactériens de la famille des monobactams, 1 interaction signalée.
- M03BX : Autres myorelaxant d'action centrale, 1 interaction signalée.
- M04AC : Anti-goutteux n'agissant pas sur le métabolisme de l'acide urique, 1 interaction signalée.
- M05BA : Traitement des maladies des os de la famille des biphosphonates, 1 interaction signalée.
- N01BB : Anesthésiques locaux de la famille des amides, 3 interactions signalées.
- N05AG : Anti-psychotiques de la famille des diphénylbutylpipéridines, 1 interaction signalée.
- N06BX : Autres psychostimulants, 1 interaction signalée.
- P01BC : Antimalariques derivés de la quinine, 1 interaction signalée.
- R06AD : Anti-histaminiques de la famille des phénothiazines, 1 interaction signalée.
- S01ED : Bêta bloquants anti-glaucomateux, 1 interaction signalée.

- S01FA : Mydriatiques et cyclopléniques anticholinergiques, 1 interaction signalée.
- V04CF : Agents diagnostiques de la tuberculose, 1 interaction signalée.
- V04CG : Agents test pour l'étude de la sécrétion gastrique, 1 interaction signalée.

Dans l'ensemble, les classes pour lesquelles le prescripteur ne confirme pas les interactions, sont limitée à une seule interaction.

6.5 Caractéristiques des interactions hors prescription en double

Les prescriptions en double constituent un niveau d'interaction interne à l'hôpital Robert Debré. Il permet d'éviter l'association de 2 spécialités contenant le même principe actif caché, par exemple dans une association. Sans préjuger de l'utilité de ce niveau, il est utile d'étudier les interactions en faisant abstraction du niveau « prescription en double ».

Nous constatons alors une réduction de 48% du nombre d'interactions médicamenteuses et du nombre de classes impliquées. Ainsi, 94 classes ATC sont uniquement impliquées dans des prescriptions en double. Les 10 premières de ces classes sont présentées dans le tableau V.

Tableau V : les 10 premières classes ATC exclusivement impliquées dans les prescriptions en double

Classe ATC	Nb interactions
R03AC : Anti-asthmatiques par voie inhalée, bêta-2 stimulant	1051
R03CC : Anti-asthmatiques par voie systémique, bêta-2 stimulant	994
B05AA : Substituts du sang et fraction protéique	373
J06BA : Immunoglobulines polyvalentes	215
L01BC : Antinéoplasiques analogues de la pyridine	148
J01XA : Glycopeptides anti-bactériens	74
B05BA : Mélanges pour nutrition parentérale	72
J05AB : Antiviraux nucléodites et nucléosides autres que les inhibiteurs de la transcriptase inverse	63
L01XX : Autres antinéoplasiques	61
D01AC : Antifongiques dérivés imidazolés et triazolés	49
Total des 10 premières classes	3100 (82%)
Total global	3747 (100%)

Nous constatons que les 10 premières classes ATC impliquées exclusivement dans des prescriptions en double, représentent plus de 80% des classes impliquées exclusivement dans des prescriptions en double. Les 4 premières de ces 10 classes représentent 70% du total.

Cette diminution est également observée avec les principes actifs. Nous constatons ainsi que 135 principes actifs sont uniquement impliqués dans des prescriptions en double. Les 10 premiers de ces principes actifs sont : salbutamol, albumine, immunoglobulines humaines polyvalentes, cytarabine, paracétamol, aciclovir, émulsions lipidiques, econazole, métronidazole, asparaginase.

Une partie des 20 premiers principes actifs intervenant dans ces interactions « hors prescription en double » a déjà été présentée dans le tableau II. Aux principes actifs présents dans ce tableau, nous pouvons ajouter la bétamethasone, le carbonate de calcium, le phénobarbital, les associations fer – acide folique, l'amikacine et la rifampicine. Ces derniers principes actifs se classent entre la 15ème et la 20ème place dans l'ordre d'apparition dans les interactions médicamenteuses « hors principes actifs ».

Ces 20 premiers principes actifs dans l'ordre d'apparition des interactions « hors prescription en double » représentent 69% des apparitions.

Le furosémide interagit avec de nombreuses molécules dont : énalapril, prednisone, amiloride, amikacine, captopril, méthylprednisolone, gentamicine, enalapril. Toutes ces interactions sont des précautions d'emploi.

L'énoxaparine est impliquée dans des interactions avec des anti-inflammatoires comme le naproxène, le kétoprofène ou l'acide méfénamique. Elle est également impliquée dans des interactions avec des corticoides comme la prednisolone la méthylpredisolone, la prednisone la bétaméthasone ou l'hydrocortisone. Ces interactions sont essentiellement des précautions d'emploi.

La ciclosporine est impliquée dans des interactions avec la nifédipine. Cette association est contre-indiquée. Elle est également impliquée dans des précautions d'emploi avec le fluconazole, l'itraconazole, le phénobarbital, la rifampicine. Ces associations nécessitent des précautions suite à l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine par ces principes actifs.

La méthylprednisolone, la prednisone, la bétaméthasone et l'hydrocortisone interagissent avec d'autres corticoïdes et des héparines de bas poids moléculaires. Elles interagissent également avec d'autres molécules comme des anti-épileptiques (phénobarbital, carbamazépine), le furosémide. La bétaméthasone est également impliquée dans des interactions avec des anti-tuberculeux comme la rifampicine et l'isoniazide. Toutes ces interactions sont des précautions d'emploi.

Le fluconazole du fait de ses propriétés d'inhibiteur enzymatique, interagit principalement avec la ciclosporine. Il interagit également de manière secondaire avec la rifampicine la rifabutine, le phénobarbital, la zidovudine, la phénytoine. Ces interactions nécessitent des précautions d'emploi.

Le kétoprofène est impliqué dans des associations nécessitant des précautions, avec d'autres anti-inflammatoires non stéroidiens (naproxène, acide néfénamique, ibuprofène), avec des HBPM (Héparines de Bas Poids Moléculaire) (principalement l'énoxaparine).

L'acide valproïque est exclusivement impliqué dans des interactions avec d'autres anti-épileptiques (phénobarbital, topiramate, carbamazépine, phénytoine, lamotrigine, fosphénytoine). Ces

interactions sont des précautions d'emploi, sauf l'association avec la lamotrigine qui est une association déconseillée. Cette association est peut être utilisée sous réserve d'adaptations posologiques.

L'édétate de fer sodique présent dans le FERROSTRANE®, le fumarate ferreux présent dans le FUMAFER® et l'association fer-acide folique présente dans le TARDYFERON-B_9® interagissent avec des pansements gastriques, les hormones thyroïdiennes, la ciprofloxacine et des complexes polyvitaminiques. Ces associations nécessitent d'administrer ces principes actifs à distance (au moins deux heures) de la prise de FERROSTRANE®, du FUMAFER® ou du TARDYFERON-B_9®.

La nifédipine interagit principalement avec la ciclosporine pour provoquer des hypertrophies gingivales. Ces associations sont contre-indiquées. De manière secondaire, elle interagit avec la rifampicine, l'itraconazole et le phénobarbital.

La warfarine est apparait dans des interactions avec le fluconazole, les hormones thyroidiennes, l'acide acétylsalicylique, le cotrimoxazole, les corticoides, la ciprofloxacine, l'indométacine ou l'énoxaparine. L'interaction la plus fréquente est l'association avec la prednisone. Ces interactions sont des précautions d'emploi sauf l'association avec l'acide acétylsalicylique qui est une association déconseillée.

Le carbonate de calcium est exclusivement observé dans des interactions avec des préparations à base de fer (edetate de fer, fumarate ferreux). Ces associations sont responsables de réactions de complexation et peuvent être prévenues en espaçant de deux heures les prises du calcium et du fer.

Les interactions dans lesquelles est impliqué le phénobarbital, sont des associations avec un anti-épileptique : l'acide valproïque. C'est l'interaction la plus fréquente. Le phénobarbital est également impliqué dans des associations avec les hormones thyroïdiennes, l'acide folique, la prednisone, l'hydrocortisone et la méthylprednisolone.

L'amikacine interagit d'autres aminosides (gentamicine, nétilmicine) ainsi qu'avec la colistine. Nous trouvons également des associations avec le furosémide.

La rifampicine intervient dans des interactions avec le fluconazole, l'itraconazole, l'isoniazide, la nifédipine ou la morphine.

Les interactions de la nalbuphine sont secondaires à des associations avec la morphine, la codeine et le dextropropoxyphéne. Ces associations entraînent un antagonisme entre la nalbuphine et ces agonistes morphiniques.

6.6 Caractéristiques des interactions « association déconseillée » / « Contre-indication »

Les interactions médicamenteuses se répartissent en 4 niveaux. Les niveaux « contre-indication » et « association déconseillée » présentent les plus grands risques cliniques.

Pour la période étudiée, les interactions de ces deux niveaux font intervenir 58 principes actifs se répartissant dans 43 classes ATC.

Les 20 premières classes thérapeutiques impliquées dans ces interactions contre-indiquées/ déconseillées sont présentées dans le tableau VI.

Tableau VI : les 20 premières classes ATC impliquées dans l'ensemble des associations contre-indiquées/ déconseillées détectées sur l'ensemble de l'hôpital

Code	CI & Assoc Dec Nb d'apparition (rang)	Assoc Dec Nb apparition (rang)	CI Nb apparition (rang)
L04AA : Agents immunosuppresseurs sélectifs	235 (1)	233 (1)	2 (13)
C08CA : Inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines	218 (2)	218 (2)	0
J01GB : Aminosides autres que la streptomycine	194 (3)	104 (3)	90 (4)
N02AF : Opioides dérivés du morphiane	156(4)	0	156 (1)
L01BA : Anti-métaboliques analogues de l'acide folique	136 (5)	14 (15)	122 (3)
J01EE : Anti-bactériens combinant une sulfonamides et du triméthoprime	125 (6)	0	125 (2)
N03AX : Autres anti-épileptiques.	89 (7)	89 (5)	0
N03AG : Anti-épileptiques dérivés d'acides gras.	89 (8)	89 (4)	0
M01AE : Anti-inflammatoires non-stéroidiens dérivés de l'acide propionique	87 (9)	87 (6)	0
N02AA : Analgésiques – alcaloïdes naturels de l'opium.	64 (10)	0	64 (5)
B01AB : Héparines	61 (11)	61 (7)	0
J01XB : Anti-bactériens de la famille des polymixines	57 (12)	57 (8)	0
N02BA : Analgésiques et anti-pyrétiques dérivés de l'acide salicylique.	55 (13)	43 (10)	12 (7)
A07AA : Antibiotiques intestinaux.	46 (14)	46 (9)	0
A05AA : Acides biliaires	34 (15)	34 (11)	0
C03DB : Autres diurétiques épargneurs potassiques.	25 (16)	25 (12)	0
M01AB : Anti-inflammatoires non-stéroidiens dérivés de l'acide acétique.	21 (17)	21 (13)	0
B01AA : Anti-vitaminiques K	19 (18)	12 (17)	7 (9)
C09AA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.	17 (19)	17 (14)	0
A03FA : Anti-spasmodiques propulsifs	15 (20)	0	15 (6)
M01AX : Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.	13 (20)	13 (16)	0
Total pour l'échantillon	1600 (95%)	1163 (95%)	437 (93%)
Total global	1687 (100%)	1219 (100%)	468 (100%)

CI = contre – indication, Assoc Dec = association déconseillée

Les 20 premières classes ATC impliquées dans les associations déconseillées ou contre – indiquées, représentent plus de 90% de ces deux types d'interactions. Il s'agit en majorité d'associations déconseillées. Une surveillance des produits appartenant à ces 20 classes ATC doit donc permettre d'arrêter plus de 90% des associations déconseillées ou contre – indiquées.

Les immunosuppresseurs sélectifs et les inhibiteurs calciques représentent respectivement 14% et 13% des interactions de haut niveau. Les immunosuppresseurs sont presque essentiellement

représentés par la ciclosporine. Les inhibiteurs calciques sont presque exclusivement représentés par la nifédipine. Ces deux molécules interagissent ensemble et sont responsables de la majorité des associations déconseillées des classes L04AA et C08CA.

Les 20 premiers principes actifs impliqués dans les interactions contre-indiquées/ déconseillées sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VII : les 20 premiers principes actifs impliqués dans les associations contre-indiquées/ déconseillées détectées sur l'ensemble de l'hôpital

DCI	CI & Assoc Dec Nb d'apparitions	Assoc Dec Nb apparitions	CI Nb apparitions
CICLOSPORINE	235 (1)	233 (1)	2 (20)
NIFEDIPINE	218 (2)	218 (2)	0
NALBUPHINE	156(3)	0	156(1)
METHOTREXATE	136 (4)	14 (15)	122 (3)
SULFAMETHOXAZOLE ET TRIMETHOPRIME	125 (5)	0	125 (2)
COLISTINE	103 (6)	103 (3)	0
LAMOTRIGINE	89 (7)	89 (4)	0
VALPROIQUE ACIDE	88 (8)	88 (5)	0
AMIKACINE	77 (9)	50 (7)	27 (6)
ENOXAPARINE	60 (10)	60 (6)	0
ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	55 (11)	43 (10)	12 (10)
TOBRAMYCINE	50 (12)	45 (9)	5 (16)
KETOPROFENE	49 (13)	49 (8)	0
GENTAMICINE	46 (14)	8 (20)	38 (5)
MORPHINE	46 (15)	0	46 (4)
URSODESOXYCHOLIQUE ACIDE	34 (16)	34 (11)	0
AMILORIDE	25 (17)	25 (12)	0
NAPROXENE	24 (18)	24 (13)	0
NETILMICINE	21 (19)	1 ()	20 (7)
INDOMETACINE	19 (20)	19 (14)	0
Total échantillon	1656 (90%)	1103 (90%)	553 (89%)
Total global	1843 (100%)	1219 (100%)	624 (100%)

CI = contre – indication, Assoc Dec = association déconseillée

Les 20 premiers principes actifs impliqués dans les associations déconseillées ou contre – indiquées représentent 90% de ces deux types d'interactions.

Ces interactions font intervenir 126 spécialités pharmaceutiques.

6.7 Caractéristiques des associations déconseillées

Les associations déconseillées détectées entre le 1er septembre 2002 et le 31 août 2003 sont au nombre de 702. Ces associations déconseillées impliquent 33 classes ATC, 44 principes actifs et 96 spécialités pharmaceutiques.

Les caractéristiques de ces associations déconseillées sont présentées dans les tableaux VIII, IX.

Tableau VIII : les 20 premières classes ATC impliquées dans l'ensemble des associations déconseillées détectées sur l'ensemble de l'hôpital

Code	**Nb apparitions**
L04AA : Agents immunosuppresseurs sélectifs	233
C08CA : Inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines	218
J01GB : Aminosides autres que la streptomycine	104
N03AG : Anti-épileptiques dérivés d'acides gras.	89
N03AX : Autres anti-épileptiques	89
M01AE : Anti-inflammatoires non-stéroidiens dérivés de l'acide propioniques	87
B01AB : Héparines	61
J01XB : Anti-bactériens de la famille des polymixines	57
A07AA : Antibiotiques intestinaux	46
N02BA : Analgésiques et anti-pyrétiques dérivés de l'acide salicylique.	43
A05AA : Acides biliaires	34
C03DB : Autres diurétiques épargneurs potassiques.	25
M01AB : Anti-inflammatoires non-stéroidiens dérivés de l'acide acétique.	21
C09AA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.	17
L01BA : Anti-métaboliques analogues de l'acide folique	14
M01AX : Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.	13
B01AA : Anti-vitaminiques K	12
C01EB : Autres médicaments pour le cœur.	9
C01AA : Glycosides Digitaliques.	8
C01CA : Agents adrénergiques et dopaminergiques.	6

Tableau IX : les 20 premiers principes actifs impliqués dans les associations déconseillées détectées sur l'ensemble de l'hôpital

Dénomination française	**Nb apparitions**
CICLOSPORINE	233
NIFEDIPINE	218
COLISTINE	103
LAMOTRIGINE	89
VALPROIQUE ACIDE	88
ENOXAPARINE	60
AMIKACINE	50
KETOPROFENE	49
TOBRAMYCINE	45
ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	43
URSODESOXYCHOLIQUE ACIDE	34
AMILORIDE	25
NAPROXENE	24
INDOMETACINE	19
METHOTREXATE	14
ENALAPRIL	12
MORNIFLUMATE	12
WARFARINE	12
ADENOSINE	9
DIGOXINE	8

La ciclosporine est impliquée dans des interactions avec la nifédipine ou l'amiloride.

La colistine interagit avec l'amikacine, la tobramycine ou la gentamicine.

La lamotrigine et l'acide valproique interagissent uniquement ensemble.

L'enoxaparine interagit avec la ketoprofène, l'aspirine ou le naproxène.

La digoxine et l'adénosine interagissent uniquement entre-elles.

L'indométacine interagit essentiellement avec la warfarine.

Les associations déconseillées ayant fait l'objet d'au moins une confirmation au cours de notre période d'étude correspondent à 55 couples. Ces différents couples sont présentés dans le tableau X.

Tableau X : les 55 types d'associations déconseillées ayant fait l'objet d'au moins une confirmation par le prescripteur et leur répartition dans les différents services d'hospitalisation

Interactions	**Bloc**	**Cardio**	**Endo**	**Gastro**	**Gynéco**	**Hémato**	**Urgences**	**Néphro**	**Neuro**	**Obs**	**Chir Ortho**	**PG**	**Psy**	**Réa**	**Sgas**	**Salle de Réveil**	**Salle de Travail**	**Chir Visc**
Adalate 10 & 20mg-Néoral						■		■										
Adalate 10 & 20mg-Sandimum inj						■		■						■				
Adalate LP- Néoral						■		■										
Adalate LP- Sandimum						■		■										
Aldactone-Lopril		■	■											■				
Amiklin-Colimycine oral						■										■		
Amiklin-Colimycine inj				■		■						■						
Apranax-Indocid oral					■													
Apranax-Lovenox										■								
Apranax-Profenid inj																		
Aspégic inj-Profénid inj	■		■															
Aspégic inj-Fragmine									■									
Aspégic inj-Lovenox								■										
Aspégic oral-Indocid suppo					■													
Aspégic oral-Lovenox					■			■		■				■				
Aspégic oral-Nifluril enf suppo				■														
Aspégic ora-Profenid inj																	■	
Atropine inj-Digoxine inj														■				
Atropine inj-Striadyne inj														■				
Augmentin oral-Méthotrexate 50mg inj						■												
Avlocardyl inj-Cordarone oral		■																
Bristopen oral-Méthotrexate 50 mg inj						■												
Bromo-kin 2,5mg-Erythromicine oral																	■	
Clamoxyl oral-Méthotrexate 2,5mg oral								■										
Colimycine oral-Gentamicine inj						■												
Colimycine inj-Gentamicine inj				■								■						
Colimycine inj-Nebcine inj				■					■			■						
Colimycine oral-Nebcine inj				■														
Colimycine inj-Netromycine inj				■														
Coumadine-Indocid oral								■										
Delursan-Questran				■											■			
Depakine-Lamictal	■		■	■				■	■		■	■	■	■		■		■
Diffu-K – Prograf						■												
Diffu-K – Renitec						■												
Digoxine inj-Striadyne inj														■				
Digoxine oral- Striadyne inj		■					■											
Dopamine inj-Laroxyl inj														■				
Ibuprofène oral-Profenid inj											■					■		
Ibuprofène oral-Surgam																		■
Indocid oral-Methotrexate 50 inj												■						
Indocid oral- Méthotrexate 2,5mg oral												■						
Lopril-Modamide								■										
Lovenox-Profenid inj	■									■						■	■	■
Lovenox-Profenid oral											■							■
Méthotrexate 2,5 mg oral-Voltarene oral												■						
Modamide-Néoral								■										

Interactions	Bloc	Cardio	Endo	Gastro	Gynéco	Hémato	Urgences	Néphro	Neuro	Obs	Chir Ortho	PG	Psy	Réa	Sgas	Salle de Réveil	Salle de Travail	Chir Visc
Modamide-Renitec								■										
Nifluril ad suppo-Profenid inj											■							■
Nifluril enf suppo-Surgam											■							
Nifluril enf suppo-Profenid inj											■							
Nifluril enf suppo-Voltarene											■							
Ponstyl-Profenid inj											■							
Profenid inj-Surgam	■															■		
Purinethol oral-Zyloric						■												
Questran-Ursolvan										■					■			

Bloc = bloc opératoire, Cardio = cardiologie, Endo = endocrinologie, Gastro = gastro-entérologie, Gynéco = gynécologie, Hémato = hématologie, Urgences = urgences, Néphro = néphrologie, Neuro = neurologie, Obs = obstétrique, Chir Ortho = chirurgie orthopédique, PG = pédiatrie générale, Psy = pédo-psychiatrie, Réa = réanimation, Sgas = soins intensif de gastro – entérologie, Chir Visc = chirurgie viscérale.

6.8 Caractéristiques des interactions contre-indiquées

Ce niveau d'interaction est le plus important du point de vue clinique et médico-légal. Ces interactions sont au nombre de 368. Elles impliquent 25 principes actifs appartenant à 20 classes ATC. Ces principes actifs existent dans 50 spécialités pharmaceutiques.

Les 20 classes impliquées sont présentées dans le tableau XI.

Tableau XI : les 20 classes ATC impliquées dans les associations contre-indiquées détectées sur l'ensemble de l'hôpital

Classe ATC	Nb apparitions
N02FA : Opioides dérivés du morphiane	156
J01EE : Combinaison de sulfonamides et de triméthoprime	125
L01BA : Anti-métaboliques analogues de l'acide folique.	122
J01GB : Autres aminoglycosides.	90
N02AA : Analgésiques alcaloides naturels de l'opium.	64
A03FA : Agents propulsifs.	15
N02BA : Analgésiques dérivés de l'acide salicylique.	12
J01FA : Macrolides.	9
B01AA : Anti-vitaminiques K	7
A01AB : Anti-infectieux pour usage oral local.	5
G02CB : Inhibiteurs de la prolactine	5
N02BE : Analgésiques de la famille des anilides.	4
L04AA : Agents immunosuppresseurs sélectifs.	2
P01BX : Autres anti-malariques.	2
A12AA : Supplémentation en calcium	1
C01AA : Glycosides de la digitale.	1
C03DA : Antagonistes de l'aldostérone.	1
J04AB : Anti-mycobactéries antibiotiques.	1
N05AG : Psycholeptiques antipsychotiques dérivés de la diphénylbutylpipéridine	1
N05CD : Psycholeptiques antipsychotiques dérivés des benzodiazépines.	1

Les 25 principes actifs correspondant sont présentés dans le tableau XII.

Tableau XII : les 25 principes actifs impliqués dans les associations contre-indiquées détectées sur l'ensemble de l'hôpital

Dénomination française	Nb apparitions
NALBUPHINE	156
SULFAMETHOXAZOLE ET TRIMETHOPRIME	125
METHOTREXATE	122
MORPHINE	46
GENTAMICINE	38
AMIKACINE	27
NETILMICINE	20
CODEINE EN ASSOCIATION	18
ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	12
CISAPRIDE	10
JOSAMYCINE	9
WARFARINE	7
BROMOCRIPTINE	5
METOCLOPRAMIDE	5
MICONAZOLE	5
TOBRAMYCINE	5
PARACETAMOL EN ASSOCIATION SAUF AUX PSYCHOLEPTIQUES	4
CICLOSPORINE	2
HALOFANTRINE	2
CALCIUM GLUCONATE	1
CANREONATE DE POTASSIUM	1
DIGOXINE	1
MIDAZOLAM	1
PIMOZIDE	1
RIFAMPICINE	1

Le méthotréxate et l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime interagissent essentiellement entre eux.

La gentamicine, l'amikacine et la nétilmicine interagissent entre eux. Ces interactions peuvent être considérées comme des fausses interactions car il s'agit d'un relais entre ces antibiotiques.

Les interactions du cisapride sont observées lors des associations avec l'halofantrine, le miconazole ou la josamycine.

La bromocriptine est uniquement impliquée dans des interactions avec le métoclopramide.

L'aspirine est impliquée dans des interactions avec le méthotrexate ou la warfarine.

Les interactions de la morphine concernent des associations avec la nalbuphine.

Sur l'ensemble de ces interactions, Nous ne dénombrons que 26 associations qui ont fait l'objet d'au moins une confirmation par le prescripteur. Elles sont présentées dans le tableau XIII.

Tableau XIII : les 26 types d'associations contre-indiquées ayant fait l'objet d'au moins 1 confirmation

Interactions	**Bloc**	**Cardio**	**Endo**	**Gastro**	**Gyneco**	**Hémato**	**Néphro**	**Neuro**	**Nnat**	**Obs**	**ORL**	**Chir Ortho**	**PG**	**Réa**	**Sgas**	**Salle Réveil**	**Salle de Travail**	**Chir Visc**
Aldactone-Soludactone		■																
Amikacine- Gentamicine		■		■					■					■	■			■
Amikacine-Netromicine						■								■				
Aspégic oral- Coumadine							■											
Aspégic oral- Méthotrexate 50mg inj													■					
Bactrim ad oral- Méthotrexate 1q/5g inj						■										■		
Bactrim ad oral- Méthotrexate 50mg inj						■												
Bactrim ad oral- Méthotrexate 2,5mg oral						■												
Bactrim enf oral- Méthotrexate 1g/5g inj						■										■		
Bactrim enf oral- Méthotrexate 50 mg inj						■							■					
Bactrim enf oral- Méthotrexate 2,5mg oral						■												
Bactrim inj- Méthotrexate 50mg inj						■												
Bactrim inj-Méthotrexate 1g/5g inj	■					■												
Bactrim inj- Méthotrexate 2,5mg oral						■												
Bromo-kin 2,5mg oral-Primperan inj					■												■	
Bromo-kin 2,5mg oral-Primperan oral										■								
Codenfan-Nubain												■						■
Codoliprane/Efferalgan codeine-Nubain						■	■				■	■						■
Daktarin gel buccal-Prepulsid													■					
Di-antalvic-Nubain												■						■
Gentamicine-Netromycine		■						■						■				■
Gentamicine-Nebcine				■														
Halfan-Josacine			■	■														
Josacine-Prépulsid		■						■										
Morphine inj-Nubain	■	■					■	■					■	■		■		■
Nubain-Skénan											■							

Bloc = bloc opératoire, Cardio = cardiologie, Endo = endocrinologie, Gastro = gastro-entérologie, Gynéco = gynécologie, Hémato = hématologie, Néphro = néphrologie, Neuro = neurologie, Obs = obstétrique, Chir Ortho = chirurgie orthopédique, PG = pédiatrie générale, Psy = pédo-psychiatrie, Réa = réanimation, Sgas = soins intensif de gastro – entérologie, Chir Visc = chirurgie viscérale.

6.9 Etude du service rendu

Le module de PCS® permet de signaler au prescripteur les interactions médicamenteuses. Il propose également pour chaque interaction, la notice de l'interaction. Cette fonctionnalité participe à la formation continue du prescripteur selon le principe du « learning by doing ».

Les messages envoyés au prescripteur peuvent être classés en deux grandes catégories : les vraies et les fausses interactions (faux positifs).

En effet, nous ne pouvons parler de vraie interaction qu'à partir du moment où les deux produits A et B sont administrés en même temps au patient ou si le délai écoulé entre l'arrêt du médicament A et le début de l'administration du produit B, n'est pas suffisant pour permettre l'épuration du médicament A. Les deux principes actifs sont alors présents en même temps dans l'organisme avec par conséquent un risque d'interaction. De plus, les deux médicaments doivent être en quantité suffisante dans l'organisme.

Pour parler d'interaction, il est donc nécessaire de prendre en compte une notion de temporalité. A cette composante temporelle, il convient d'ajouter une notion quantitative, certaines interactions n'étant considérées comme cliniquement significative qu'au delà de certaines doses. Par ailleurs, si la condition de temporalité est réalisée, il faut garder à l'esprit que le prescripteur peut considérer que le risque occasionné par l'interaction est inférieur au bénéfice attendu pour le patient. Ces notions de temporalité, de dose et de protocoles cliniques ne sont pas pris en compte par PCS® lors de la détection des interactions médicamenteuses.

Pour rendre compte du service rendu par PCS® dans la détection des interactions médicamenteuses, il convient donc d'inclure dans l'évaluation les notions de temporalité et de dose, ainsi que de l'existence d'un protocole validé lors de la confirmation d'une interaction. De plus, PCS® participant à la formation initiale et continue des prescripteurs, il convient de prendre en compte la consultation des notices d'information sur les interactions.

Le service rendu a donc été estimé suivant 3 critères :

- le pourcentage d'interactions non confirmées par le prescripteur : dans ce cas un événement indésirable potentiel a pu être évité.
- le taux de consultation des notices d'information sur les interactions : le prescripteur a reçu une information pharmacothérapeutique.

- taux de fausse interaction : il s'agit des interactions ne remplissant pas les conditions de temporalité et / ou de dose, ainsi que les interactions assumées par le prescripteur car considérées comme négligeables devant le bénéfice attendu de l'association.

6.9.1 Pourcentage de confirmation

L'analyse des données de la période écoulée entre le 1er septembre 2002 et le 31 août 2003 permet de constater les variations présentées dans le tableau XIV:

Tableau XIV : évolution du pourcentage de confirmation de la prescription

	Taux de confirmation de la prescription	
Niveau d'interaction	**Moyenne**	**Etendue**
Contre-indication	69%	[52-80%]
Association déconseillée	78%	[63-88%]
Précaution d'emploi	76%	[73-80%]
Prescription en double	62%	[56-67%]

Tous niveaux d'interactions confondus, le taux de confirmation de l'interaction par le prescripteur varie entre 63 et 73 % avec une moyenne de 69 %.

6.9.2 Etude des fausses interactions

Parallèlement à notre étude automatique, nous avons réalisé une étude manuelle sur les associations contre – indiquées et les associations déconseillées confirmées par le prescripteur durant le mois d'octobre 2003. Cette étude était destinée à vérifier pour chacune des interactions :

- la condition de temporalité.
- la condition de dose.
- l'existence d'une justification clinique par le service.

Pour les associations contre – indiquées, 29 interactions confirmées par le prescripteur ont été détectées. Sur ces 29 interactions :

- huit interactions détectées ne remplissaient pas la condition de temporalité, les deux médicaments n'étant pas administrés en même temps.
- quatre interactions concernaient la prescription d'un agoniste morphinique et d'un antagoniste morphinique. Ces prescriptions sont des relais, selon les informations recueillies auprès des services prescripteurs, mais il n'existe aucune trace de l'arrêt d'un des deux produits.

- deux interactions concernant la prescription d'un agoniste morphinique et d'un antagoniste morphinique sont assumées par le service, l'antagoniste étant utilisé pour prévenir le prurit provoqué par l'agoniste morphinique. La justification de cette association est indiquée dans la prescription.
- quatorze interactions concernent des associations entre du méthotréxate et du cotrimoxazole. L'utilisation de ces associations ne pose pas de problème pour le service, le méthotréxate étant utilisé à faibles doses.
- une interaction concerne la prescription simultanée d'érythromicine et de cisapride. Cette association a été signalée par la pharmacie et a fait l'objet d'un arrêt de la prescription du cisapride.

Donc globalement, seule l'association érythromicine – cisapride est une vraie interaction remplissant la condition de temporalité, la condition de dose et ne faisant l'objet d'aucune justification clinique par le service.

Pour les associations déconseillées, 24 interactions confirmées par le prescripteur ont été détectées. Sur ces 24 interactions :

- une association entre de l'ASPEGIC® IV et de l'ASPEGIC® oral est en fait un relais entre la voie orale et la voie injectable.
- une association entre de la STRIADYNE® et de l'atropine a fait l'objet d'un arrêt de l'atropine par le prescripteur après l'ajout de la STRIADYNE®.
- cinq associations sont des associations entre de la ciclosporine et de la nifédipine. Cette association est assumée par le service, au motif que la nifédipine permet de réguler rapidement et efficacement l'hypertension du greffé rénal.
- deux associations concernent des associations entre de la DEPAKINE® et du LAMICTAL®. Cette association est assumée par le service et fait l'objet des adaptations posologiques prévues par le RCP du LAMICTAL®.
- six associations entre du MODAMIDE® et du RENITEC® sont assumées par le service, au motif que cette association permet de gérer les hypertensions graves sous ciclosporine.
- deux associations concernent la colimycine et un aminoside. La colimycine est utilisée par voie orale, voie par laquelle il n'y a pas d'absorption. Les deux produits ne sont donc pas présents en même temps dans le sang.

- quatre associations concernent des prescriptions simultanées de DELURSAN® et de QUESTRAN®. Ces prescriptions font l'objet d'instruction écrite sur la prescription indiquant que les deux produits doivent être administrés à distance l'un de l'autre.
- trois associations concernent des prescriptions simultanées de DELURSAN® et de QUESTRAN®. Aucune instruction n'est donnée sur les modalités d'administration de ces deux produits.

Donc globalement, il n'y a pas d'interaction qui ne soit pas cliniquement justifiée. Il existe cependant un risque pour les 3 associations de DELURSAN® et de QUESTRAN® pour lesquelles aucune instruction n'est indiquée sur les modalités d'administration. En effet, l'existence d'un turn – over du personnel infirmier peut entraîner que l'infirmière en charge de l'administration n'ait pas la connaissance du protocole d'administration. Elle risque alors d'administrer les deux produits à la suite avec pour conséquence une inefficacité thérapeutique.

6.9.3 Taux de consultation des notices d'information

Le service rendu peut également être évalué en se basant sur le nombre de consultations de la notice de l'interaction, par le prescripteur.

Les résultats de ce paramètre de mesure sont présentés dans le tableau XV.

Tableau XV : répartition de la consultation des notices explicatives des interactions médicamenteuses

	Prescription en double	**Précaution d'emploi**	**Association déconseillée**	**Contre - indication**	**Global**
Nombre total d'interaction	6546	4704	702	374	12326
Nombre de consultation		54	7	3	64
Taux de consultation		1,1%	1%	0,8%	0,5%

Ces résultats permettent de constater que tous niveaux d'interaction confondus, le taux de consultation des notices est de 0,5%. Ce taux doit néanmoins être corrigé car dans le cas d'une prescription en double, il n'y a pas de notice d'interaction proposée. Nous obtenons alors un taux corrigé de 1,1%.

Suivant le niveau d'interaction, le taux de confirmation varie de 0,8 à 1,1%. La différence de taux entre les différents niveaux d'interaction est non significative au risque α de 5%.

Les prescripteurs ne consultent pas plus la notice d'information proposée quelque soit le niveau de l'interaction.

7 Résultats du service de pédiatrie générale

7.1 Evolution des interactions médicamenteuses

L'évolution en fonction du temps, des interactions médicamenteuses est présentée dans les figures 11 et 12.

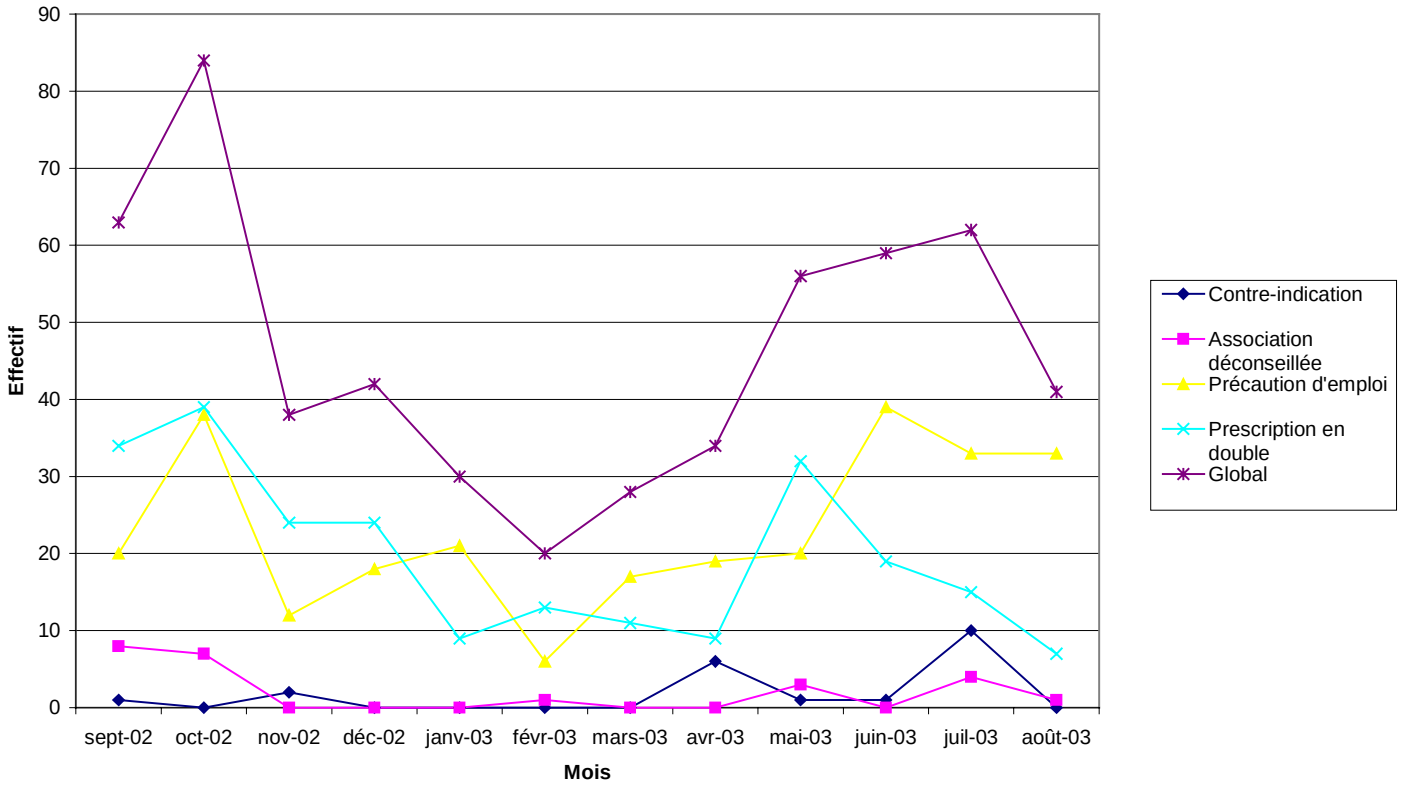


Figure 11 : évolution du nombre des interactions dans le service de pédiatrie générale entre le 1er septembre 2002 et le 31 août 2003

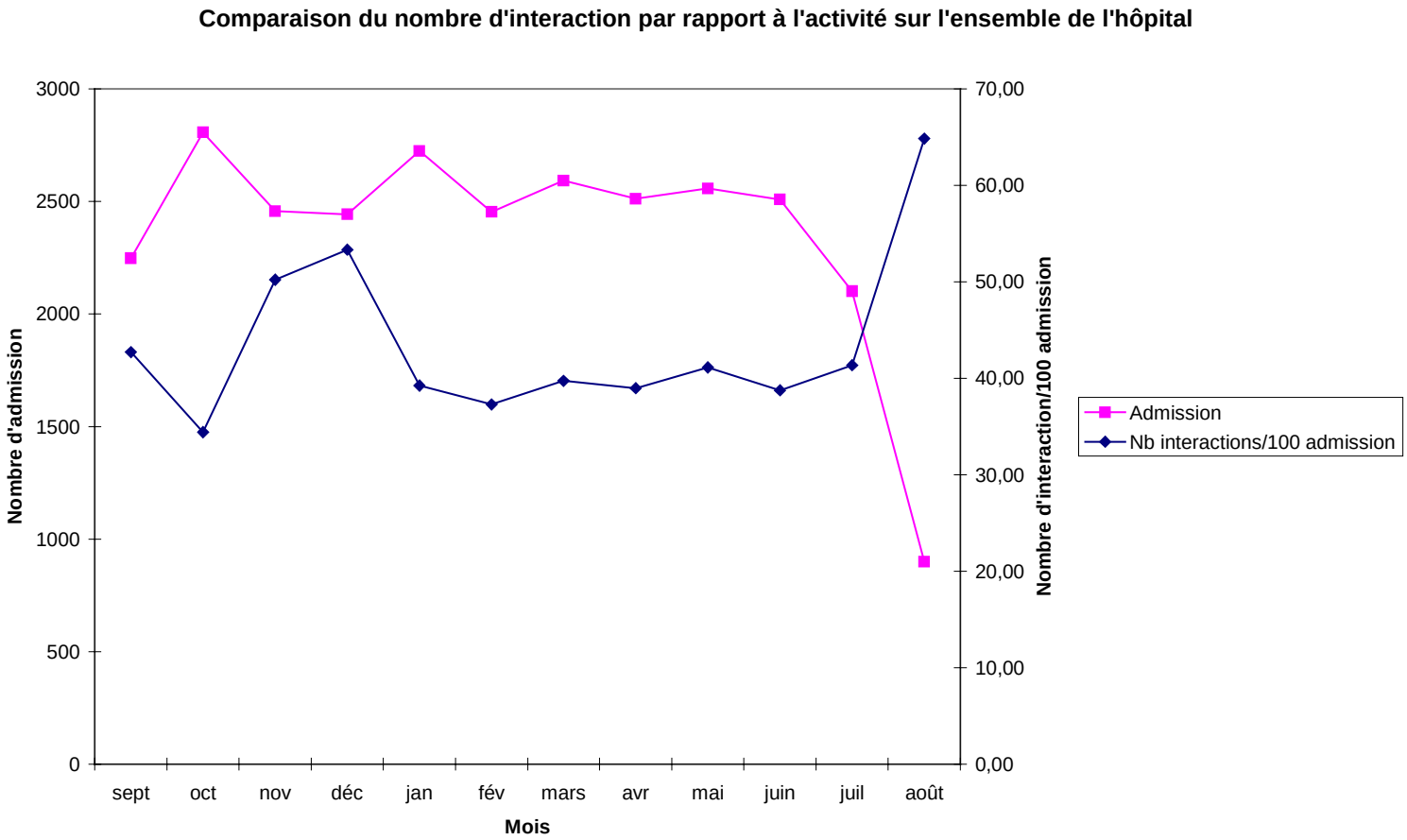


Figure 12 : évolution des interactions dans le service de pédiatrie générale par rapport à l'activité du service

Ces deux graphiques montrent une diminution importante du nombre d'interactions médicamenteuses entre septembre 2002 et février 2003, aussi bien en valeur absolue que rapporté au nombre des admissions dans le service de pédiatrie générale. Cette diminution a lieu, alors que l'activité du service n'a pas diminué durant la même période.

7.2 Caractéristiques des interactions médicamenteuses

Les principales caractéristiques des interactions médicamenteuses détectées dans le service de pédiatrie générale, sont présentées dans le tableau XVI.

Tableau XVI : caractéristiques générales des interactions médicamenteuses détectées dans le service de pédiatrie générale

	Nb d'interactions	**Nb de classe ATC**	**Nb de principe actif**	**Nb de spécialité**
Ensemble des interactions	557 (100%)	74	87	172
Interactions de niveau : contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi	321 (58%)	40	50	78
Interactions contre-indiquées ou associations déconseillées	45 (8%)	12	16	21
Associations déconseillées	24 (4%)	7	10	14
Interactions contre-indiquées	21 (4%)	8	9	11
Interactions confirmées par le prescripteur	327 (59%)	61	72	129

Durant la période de notre étude, PCS® a mis en évidence 557 interactions médicamenteuses dans le service de pédiatrie générale. Seules 327 de ces interactions (59%) ont fait l'objet d'une confirmation de la part du prescripteur. Ce taux mensuel de confirmation varie, tous niveaux d'interaction confondus, entre 50 et 76%.

En fonction du niveau de l'interaction, ce taux mensuel varie entre :

- 0 et 100% pour les associations contre-indiquées et déconseillées. Cet intervalle large est dû au faible nombre d'associations contre-indiquées et déconseillées mises en évidence en pédiatrie.
- 67 et 82% pour les associations nécessitant des précautions d'emploi.
- 33 et 56% pour les prescriptions en double

7.3 Caractéristiques de l'ensemble des interactions du service de pédiatrie générale

Les principaux principes actifs impliqués dans les interactions médicamenteuses sont présentés dans le tableau XVII.

Tableau XVII : les 20 premiers principes actifs impliqués dans les interactions médicamenteuses dans le service de pédiatrie générale

DCI	Globlal Nb apparitions (rang)	Sauf Duplication : Nb apparition (rang)	Interactions Confirmées : Nb apparition (rang)
ISONIAZIDE (RIMIFON® cpr 50 & 150mg)	64 (1)	64 (1)	61 (1)
BETAMETHASONE (CELESTENE® gtt)	54 (2)	51 (2)	38 (3)
ACETYLSALICYLIQUE ACIDE (ASPEGIC®)	53 (3)	47 (4)	35 (4)
RIFAMPICINE (RIFADINE® sol)	49 (4)	49 (3)	44 (2)
METHYLPREDNISOLONE (SOLU-MEDROL®)	32 (5)	32 (5)	17 (10)
EDETATE DE FER SODIQUE (FERROSTRANE®)	31 (6)	29 (6)	21 (5)
ACICLOVIR (ZOVIRAX®)	27 (7)	0	20 (6)
CALCIUM CARBONATE (CALTRATE®)	24 (8)	24 (7)	17 (9)
VALPROIQUE ACIDE (DEPAKINE® sol)	22 (9)	22 (8)	18 (8)
AMOXICILLINE (CLAMOXYL®)	21 (10)	0	9 (14)
PYRAZINAMIDE(PIRILENE® cpr)	21 (11)	19 (10)	20 (7)
FUROSEMIDE (LASILIX®)	19 (12)	19 (9)	15 (11)
MORPHINE	18 (13)	12 (14)	11 (13)
CISAPRIDE (PREPULSID®)	17 (14)	17 (11)	9 (16)
PHENOBARBITAL (GARDENAL®)	16 (15)	16 (12)	12 (12)
SALBUTAMOL	14 (16)	0	7 (22)
AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME (AUGMENTIN®)	12 (17)	0	7 (20)
AUTRES ANTIACIDES, MEDICAMENTS DE L'ULCERE PEPTIQUE ET DES FLATULENCES (GAVISCON®)	12 (18)	12 (13)	8 (17)
FOLIQUE ACIDE	12 (19)	5(23)	7 (21)
PREDNISONE (CORTANCYL®)	12 (20)	12(13)	8 (18)
Total pour les 20 principes actifs	530 (69%)	430 (77%)	385 (74%)
Total pour l'ensemble des interactions	774 (100%)	565 (100%)	523 (100%)

Duplication = prescription en double.

Nous pouvons constater que les 20 premiers principes actifs représentent 69% des principes actifs présents dans les interactions médicamenteuses.

De plus, les interactions du salbutamol et de l'amoxicilline sont uniquement des prescriptions en double.

Les principales classes ATC impliquées sont présentées dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : les 20 premières classes ATC impliquées dans les interactions médicamenteuses du service de pédiatrie générale.

Code	Global Nb apparition (rang)	Sauf Duplication : Nb apparition (rang)	Interactions confirmées : Nb apparition (rang)
H02AB : Glucocorticoïdes	107 (1)	104 (1)	69 (1)
J04AC : Antimycobactéries de la famille des hydrazides	64 (2)	64 (2)	61 (2)
N02BA : Analgésiques de la famille de l'acide salicylique.	53 (3)	47 (4)	35 (4)
J04AB : Antimycobactéries antibiotiques	49 (4)	49 (3)	44 (3)
B03AB : Antianémique à base de fer trivalent pour usage oral.	31 (5)	29 (5)	21 (5)
A12AA : Supplémentation en calcium	24 (6)	24 (6)	17 (8)
R03AC : Agoniste Bêta stimulant sélectif par voie inhalée.	23 (7)	0	10 (15)
N03AG : Anti-épileptiques dérivés d'acide gras.	22 (8)	22 (7)	18 (7)
A03FA : Agents propulsif.	21 (9)	17 (10)	10 (13)
J01CA : Pénicilline à spectre étendu.	21 (10)	0	9 (16)
J04AK : Autres drogues pour le traitement de la tuberculose.	21 (11)	19 (9)	20 (6)
C03CA : Diurétiques de la famille des sulfonamides.	19 (12)	19 (8)	15 (9)
N02AA : Analgésiques alcaloïdes naturels de l'opium.	19 (13)	13 (13)	11 (12)
N03AA : Anti-épileptiques dérivés des barbituriques.	16 (14)	16 (11)	12 (11)
J01GB : Autres aminoglycosides.	15 (15)	10 (16)	8 (19)
J05AF : Nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse..	15 (16)	13 (12)	12 (10)
J05AB : Nucléosides et nucléotides non inhibiteurs de la transcriptase inverse.	14 (17)	0	10 (14)
A02 : Anti-acides et drogues pour le traitement des ulcères peptiques et des flatulences.	12 (18)	12 (14)	8(18)
B03BB : Anti-anémiques dérivés de l'acide folique.	12 (19)	5 (22)	7(21)
J01CR : Combinaison de pénicilline incluant un inhibiteur de bêta-lactamase.	12 (20)	0	7(22)
Total pour les 20 premières classes	570 (75%)	463 (83%)	404 (78%)
Total général	765 (100%)	556 (100%)	518 (100%)

Duplication = prescription en double.

Les glucocorticoïdes représentent 14% des principes actifs observés. Ceci est conforme avec ce qui a été trouvé lors de l'étude sur l'ensemble de l'hôpital.

Les anti-tuberculeux représentent 18% des principes actifs trouvés dans les interactions médicamenteuses du service de pédiatrie. Ceci résulte de la spécificité de ces molécules connues pour leur capacité à interagir entre elles et avec de nombreuses molécules. Cette observation est également en accord avec la population de recrutement du service de pédiatrie générale. En effet, c'est le service de pédiatrie générale qui accueille les enfants atteints de tuberculose à l'hôpital Robert Debré.

7.4 Caractéristiques des interactions confirmées par le prescripteur

Sur les 557 interactions détectées en pédiatrie générale, seules 327 sont confirmées par les prescripteurs.

Ces 327 interactions correspondent à 71 principes actifs dont certains ont déjà été présentés dans le tableau XVII. A ces principes actifs, on peut ajouter la carbamazépine et la zidovudine apparaissant respectivement 9 et 8 fois ce qui les placent respectivement en 15ème et 19ème position dans le classement des principes actifs apparaissant dans les interactions médicamenteuses confirmées par le prescripteur. Les 20 premiers principes actifs de ce classement représentent 74% des principes actifs présents dans les interactions médicamenteuses du service de pédiatrie générale.

Les principes actifs impliqués dans les interactions confirmées en pédiatrie générale appartiennent à 61 classes ATC dont les principales ont déjà été présentées dans le tableau XVIII.

Les résultats observés au niveau des classes ATC confirment ceux observés au niveau des principes actifs. Ils permettent également de constater que seul le salbutamol est utilisé comme bêta-2 agoniste par voie inhalée et que l'ampicilline est la seule pénicilline du groupe A utilisée au niveau du service de pédiatrie générale.

Ces interactions confirmées impliquent 129 spécialités pharmaceutiques.

7.5 Caractéristiques des interactions hors prescription en double

Comme pour l'étude réalisée sur l'ensemble de l'hôpital, il est utile de faire abstraction du niveau d'interaction « prescription en double » qui est un niveau interne à l'hôpital Robert Debré.

Ceci aboutit à une réduction du nombre d'interactions de 42%.

Les 321 interactions correspondant aux trois niveaux « contre-indication », « association déconseillée » et « précaution d'emploi » font intervenir 39 classes ATC, 49 principes actifs et 78 spécialités pharmaceutiques

Parmi les principes actifs, les 15 premiers par ordre d'apparition ont déjà été présentés dans le tableau XVII. A ces principes actifs, nous pouvons ajouter la carbamazépine, la zidovudine, la colistine, la ciprofloxacine et le fumarate ferreux, représentant les principes actifs présents entre la 16ème et la 20ème position dans l'ordre d'apparition dans les interactions hors prescription en double.

Les 20 premiers principes actifs par ordre d'apparition dans les interactions hors prescription en double, représentent 85% des principes actifs présents dans ces interactions.

L'isoniazide interagit principalement avec d'autres anti-tuberculeux (rifampicine, pyrazinamide). Des interactions avec la stavudine et la bétaméthasone sont également recencées.

La bétaméthasone interragit principalement avec l'acide acétylsalicylique. Des interactions avec les antituberculeux (rifampicine, isoniazide), des anti-épileptiques (phénobarbital, carbamazépine) et

avec le cicapride (deuxième molécule en cause après l'acide acétylsalicyclique) sont également rapportées.

La rifampicine est principalement impliquée dans des interactions avec l'isoniazide. Des interactions avec la phénytoïne et la bétaméthasone sont également dénombrées.

Les interactions de l'acide acétylsalicylique sont principalement des problèmes de prescriptions en double lors des relais entre la voie orale et la voie parentérale. Des interactions avec la bétaméthasone, la méthylprednisolone et l'énalapril existent également.

La méthylprednisolone est impliquée principalement dans des interactions avec d'autres corticoides (betaméthasone, prednisone) et avec l'acide acétylsalicylique.

Comme pour l'ensemble de l'hôpital, les interactions de l'édétate de fer sodique et du fumarate ferreux résultent d'associations avec des pansements gastriques contenant du carbonate de calcium et de l'association avec la ciprofloxacine.

Les interactions de l'acide valproïque sont des interactions courantes dans le traitement de l'épilepsie (phénobarbital, carbamazépine, phénytoine).

Dans le service de pédiatrie, le furosémide est impliqué dans des interactions avec la digoxine et le captopril.

La pirazinamide interagit exclusivement avec l'isoniazide.

Le cisapride interagit principalement avec des corticoïdes (bétaméthasone, méthylprednisolone).

Comme pour l'acide valproïque, les interactions observées avec le phénobarbital sont des interactions communes lors d'un traitement anti-épileptique. Il s'agit exclusivement d'une interaction avec l'acide valproïque.

Les interactions observées avec la morphine et pouvant avoir une incidence clinique se limite exclusivement à l'association avec la rifampicine. Les autres interactions sont uniquement un problème de prescription en double observé lors du relais entre la voie orale et la voie parentérale.

La prednisone est impliquée dans des interactions avec la méthylprednisolone, l'isoniazide et l'acide acétylsalicylique.

La carbamazépine interagit avec l'acide valproïque, la béthamétasone et le clobazam.

La zidovudine est impliquée dans des interactions avec le fluconazole et avec l'ibuprofène.

La colistine interagit avec la tobramycine et avec l'amikacine.

La ciprofloxacine interagit de manière exclusive avec le fer sous l'édétate de fer sodique et de fumarate ferreux. Cette association provoque une réaction de compléxation entre la ciprofloxacine et le fer. Cette réaction de complexation est prévenue en espaçant de deux heures, la prise de ces deux médicaments.

7.6 Caractéristiques des associations contre-indiquées/ déconseillées

Les niveaux d'interactions « contre-indication » et « associations déconseillées » sont les deux niveaux les plus élevés et les plus sujet à discussion lors de la validation de l'ordonnance par le pharmacien.

Ces interactions en pédiatrie générale sont au nombre de 45 et impliquent 12 classes ATC, 16 principes actifs et 23 spécialités pharmaceutiques. Les valeurs de ces différentes variables sont présentées dans les tableaux XIX, XX.

Tableau XIX : les 16 principes actifs impliqués dans les associations contre-indiquées/ déconseillées dans le service de pédiatrie générale.

Dénomination française	CI & Assoc Dec Nb apparitions	Assoc Dec Nb apparition	CI Nb apparition
ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	14	8	6
COLISTINE	9	9	0
NALBUPHINE	9	0	9
MORPHINE	6	0	6
METHOTREXATE	5	4	1
GENTAMICINE	4	3	1
INDOMETACINE	4	4	0
TOBRAMYCINE	4	4	0
CISAPRIDE	3	0	3
AMIKACINE	2	2	0
MICONAZOLE	2	0	2
CODEINE EN ASSOCIATION	1	0	1
DICLOFENAC	1	1	0
JOSAMYCINE	1	0	1
LAMOTRIGINE	1	1	0
VALPROIQUE ACIDE	1	1	0

CI = contre indication, Assoc Dec = association déconseillée

Tableau XX : les 12 classes ATC impliquées dans les associations contre-indiquées/ déconseillées dans le service de pédiatrie générale.

Code	CI & Assoc Dec Nb apparitions	Assoc Dec Nb apparitions	CI Nb apparitions
N02BA : Analgésiques dérivés de l'acide salicylique.	14	8	6
J01GB : Autres aminoglycosides.	10	9	1
J01XB : Polymixines	9	9	0
N02AF : opioides dérivés du morphiane	9	0	9
N02AA : Analgésiques alcaloïdes naturels de l'opium.	7	0	7
L01BA : Antimétaboliques analogues de l'acide folique.	5	4	1
M01AB : Anti-inflammatoires non stéroidiens dérivés de l'acide acétique.	5	5	0
A03FA : Agents propulsifs.	3	0	3
A01AB : Anti-infectieux pour le traitement local oral.	2	0	2
J01FA : Macrolides.	1	0	1
N03AG : Anti-épileptiques dérivés d'acide gras.	1	1	0
N03AX : Autres anti-épileptiques.	1	1	0

CI = contre indication, Assoc Dec = association déconseillée

7.7 Caractéristiques des associations déconseillées

En pédiatrie générale, durant la période comprise entre le 1er septembre 2002 et le 31 août 2003, 24 associations déconseillées ont été mises en évidence. Ces 24 interactions impliquent 7 classes ATC, 10 principes actifs et 15 spécialités pharmaceutiques.

La colistine est impliquée dans des interactions avec la gentamicine, l'amikacine et la tobramycine.

Les associations déconseillées de l'acide acétylsalicylique proviennent d'un problème de relais entre la voie orale et la voie injectable.

Les interactions de l'indométacine proviennent exclusivement des associations avec le méthotréxate.

La seule interaction observée du diclofenac provient d'une association avec du méthotréxate.

La seule interaction de la lamotrigine provient d'une association avec l'acide valproïque.

7.8 Caractéristiques des associations contre-indiquées

Le niveau « Contre-indication » est le niveau d'interaction le plus important en terme clinique et médico-légal. En pédiatrie générale, ce niveau comprend 21 interactions relevées, faisant intervenir 7 classes ATC, 8 principes actifs et 12 spécialités pharmaceutiques.

Les interactions de l'acide acétylsalicylique proviennent d'une association avec le méthotrexate.

La morphine interagit principalement avec la nalbuphine.

Le cisapride interagit avec la josamycine et le miconazole.

Les interactions de la gentamicine sont des problèmes de prescriptions en double.

Discussion

8 Etude de l'ensemble de l'hôpital

Si le pic sur la courbe du rapport nombre interactions / 100 admissions observées au mois d'août peut être expliqué par une réduction de l'activité, le premier pic observé au niveau du mois de novembre est plus difficile à analyser. En effet, si cette hausse est due au changement d'interne, une telle hausse devrait être retrouvée au mois de mai, or il n'en est rien. Il serait donc nécessaire de poursuivre l'étude sur une ou plusieurs années pour savoir si cette hausse est ponctuelle ou cyclique.

Si le nombre des interactions pour 100 journées d'hospitalisation peut paraître important, ces interactions sont en majorité des prescriptions en double (53%).

Or si les prescriptions en double de principes actifs peuvent a priori être néfastes pour le patient, une étude plus détaillée de ces prescriptions en double, permet de faire plusieurs constatations :

- seuls une dizaine de principes actifs sont impliqués d'une manière importante dont : salbutamol (2018), albumine (373), immunoglobulines polyvalentes (215), amphotéricine B (212), cytarabine (148), amoxicilline associée aux inhibiteurs de bétâ lactamases (142), paracétamol (135), oméprazole (116).
- ces prescriptions en double concernent bien souvent un problème de relais entre la voie orale et la voie injectable ou un changement de dosage de la même forme galénique.

De ce fait, ces prescriptions en double sont probablement en majorité de fausses interactions médicamenteuses, le prescripteur procédant à l'arrêt de la première prescription. Cette hypothèse doit faire l'objet d'une étude plus approfondie de manière manuelle car nous ne pouvons nier le fait que le système PCS® agit comme un rappel pour le prescripteur.

Hors prescription en double, les glucocorticoïdes sont la classe thérapeutique la plus fréquemment impliquée dans les interactions médicamenteuses. Ces interactions sont le plus souvent des précautions d'emploi.

Dans les premières places du classement, figurent des classes thérapeutiques notoirement reconnues comme génératrice d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives, comme les immunosuppresseurs, les triazolés, les anti-épileptiques, les anti – tuberculeux.

Les interactions de niveaux plus élevés montrent un nombre de couples important mais ces interactions font l'objet de protocoles et / ou sont documentées dans la littérature. Ces interactions peuvent aussi résulter de carences du système PCS®.

Ainsi, parmi les 55 associations déconseillées, toutes ne sont pas de véritables interactions. En effet, PCS® ne gère ni les dates d'administration des médicaments ni les problèmes de relais entre deux spécialités. De ce fait, PCS® peut signaler des interactions lorsqu'il y a passage de la voie parentérale vers la voie orale ou lorsqu'il y a un relais entre deux principes actifs appartenant à la même classe pharmaco – thérapeutique. Il peut également signaler des interactions entre deux principes actifs alors que ceux-ci ne sont pas administrés le même jour.

Ainsi les associations déconseillées suivantes sont de fausses interactions car ce sont des relais entre deux spécialités :

- ASPEGIC® - PROFENID®
- PROFENID® – SURGAM®
- IBUPROFENE® – PROFENID®
- AMIKACINE – COLIMYCINE® / COLIMYCINE® – GENTAMICINE

Il faut également signaler les problèmes de doses. En effet, certaines interactions ne se manifestent qu'au - delà d'une certaine dose. Ainsi, les associations suivantes peuvent être considérées comme de fausses associations déconseillées :

- ASPEGIC® – LOVENOX® / ASPEGIC® - FRAGMINE® : l' ASPEGIC® est utilisée à doses anti – pyrétiques. Il s'agit donc d'une association à prendre en compte et non d'une association déconseillée [40].
- CLAMOXYL® – METHOTREXATE : la pénicilline est utilisée à faibles doses. La modification de la pharmacocinétique du METHOTREXATE peut donc être considérée comme négligeable [40]. De plus les concentrations plasmatiques de METHOTREXATE sont suivies.

Les associations déconseillées se définissent comme des associations ne devant pas avoir lieu sans qu'une surveillance ne soit mise en place et / ou que certains facteurs cliniques / biologiques ne soient contrôlés. PCS® ne peut prendre en compte les données physiopathologiques du patient. Ainsi les associations déconseillées suivantes peuvent être considérées comme de fausses interactions compte tenu de la surveillance dont fait l'objet à chaque fois le patient :

- DIFFU K® – PROGRAF®
- DIFFU K® – RENITEC®

Pour ces 2 associations, la kaliémie fait l'objet d'une surveillance biologique

En dernier lieu, il convient de conserver à l'esprit que certaines associations déconseillées sont réalisées car le bénéfice pour le patient est supérieur au risque. C'est le cas des associations suivantes :

- ALDACTONE® – LOPRIL® : cette association est reconnue dans le traitement de l'insuffisance cardiaque [41] [42]. La kaliémie fait l'objet d'une surveillance biologique.
- AVLOCARDYL® – CORDARONE® : l'association de ces deux principes actifs ayant des propriétés inotropes négatives, est considérée comme bénéfique dans certaines arythmies.
- DIGOXINE® – STRIADYNE® : cette association est utilisée dans le traitement des tachycardies supra-ventriculaires en pédiatrie [43].
- DEPAKINE® – LAMICTAL® : cette association est utilisée dans le traitement de certaines formes sévères d'épilepsie. Elle fait l'objet d'adaptations de la posologie. Cette association est déconseillée car la formation du glucuronoconjugué de la lamotrigine est inhibée par l'acide valproïque [44]
- PURINETHOL® – ZYLORIC® : le ZYLORIC® est ici utilisé durant la phase cyto-réductrice où la lyse cellulaire est importante. Cette association n'est pas utilisée de manière systématique.
- NIFEDIPINE – CICLOSPORINE : cette association est utilisée dans le traitement des hypertensions chez le greffé rénal. Les inhibiteurs calciques présentent l'avantage de ne pas agir sur le rein. De plus, la NIFEDIPINE offre de nombreux dosages facilitant l'adaptation posologique et un délai d'action rapide (30 minutes).
- LOPRIL® – MODAMIDE® : cette association est utilisée dans le traitement de certains syndromes néphrotiques « coriaces ». La kaliémie fait l'objet d'une surveillance.
- MODAMIDE® – CICLOSPORINE : le MODAMIDE® est utilisé dans le traitement des oedèmes survenant sous ciclosporine.
- RENITEC® – MODAMIDE® : cette association est utilisée dans le traitement de certains syndromes néphrotiques « coriaces ». La kaliémie fait l'objet d'une surveillance.
- ASPEGIC® – INDOCID® : cette association est utilisée chez la femme enceinte dans un contexte vasculaire hypertensif pour prévenir les menaces d'accouchements prématurés [45].
- COUMADINE® – INDOCID® : cette association est utilisée dans le traitement du syndrome néphrotique de type finlandais [46].

De même pour les interactions contre – indiquées, certaines de ces interactions sont documentées ou résultent de carences de PCS®.

Ainsi, les associations contre – indiquées suivantes sont potentiellement bénéfiques pour le patient :

- ASPEGIC® - NUBAIN® : cette association est utilisée dans certains syndromes néphrotiques.
- MORPHINE® - NUBAIN® : l'adjonction de nalbuphine à la morphine permet de prévenir le prurit provoqué par la morphine utilisée par voie parentérale [47]. Dans cette indication, le NUBAIN® est utilisé à la dose de 1/10ème de la dose de morphine.

D'autres interactions signalées par PCS® sont de fausses interactions. Il s'agit le plus souvent d'une non prise en compte des dates d'administration par PCS® et/ ou d'un problème de relais entre deux médicaments. Ainsi :

- AMIKACINE-GENTAMICINE / NETROMYCINE – GENTAMICINE / AMIKACINE - NETROMYCINE : il s'agit d'un problème de relais entre les deux aminosides.
- MORPHINE® – NUBAIN® : il s'agit d'un relais entre la MORPHINE et le NUBAIN®.
- BACTRIM® – METHOTREXATE® : cette interaction est une fausse interaction. Elle résulte de l'incapacité de PCS® à gérer les dates d'administration des deux médicaments. Cette association fait ici l'objet d'un protocole. Le BACTRIM® est arrêté 48 heures avant la prise de méthotrexate à haute dose. Cette fenêtre est maintenue durant 72 heures après la prise du méthotrexate.
- EFFERALGAN CODEINE®/ CODOLIPRANE® – NUBAIN® : il s'agit d'un relais entre l'association paracétamol – codeine et la nalbuphine.
- CODENFAN® – NUBAIN® : il s'agit d'un relais entre la codéine et la nalbuphine.
- NUBAIN® – DIANTALVIC® : il s'agit d'un relais entre le dextropropoxyphène et la nalbuphine.
- BROMOKIN® – PRIMPERAN® : le PRIMPERAN® est ici administré pour traiter les vomissements secondaires à l'utilisation du Bromokin®

Cependant, d'autres associations contre-indiquées ne se justifient absolument pas et font courir un risque au patient. Dans notre étude, il s'agit des associations :

- JOSACINE® – PREPULSID® : cette association expose le patient à des risques d'arythmies par torsades de pointe, bien qu'aucun cas n'ait été signalé et que la josamycine n'appartient pas au groupe des macrolides inhibant de manière importante le cytochrome 3A4 [48] [49] [50].

- JOSACINE® – HALFAN® : cette association expose le patient à des risques d'arythmies par torsades de pointe. Cette association est déconseillée [40] : même sous réserve de monitorage, nous ne pouvons considérer qu'elle soit justifiée, des alternatives existant à l'utilisation d'un macrolide. En effet, la josamycine est susceptible d'inhiber le métabolisme par le cytochrome 3A4 de l'halofantrine [51].

Ces deux associations ne se justifient absolument pas, d'autant que des alternatives existent à l'utilisation d'un antibiotique de la famille des macrolides hors situation particulière comme la légionellose où l'érythromycine constitue le traitement de référence. Des alternatives existent également à l'utilisation du cisapride dans le reflux gastro – oesophagien. Le métoclopramide aux doses usuelles et en l'absence d'association aux neuroleptiques, constitue une alternative au cisapride [52].

Dans un but d'exhaustivité, il eut été préférable de réaliser la recherche de protocoles validés dans les services pour les associations nécessitant des précautions d'emploi. En effet, si ces interactions ne posent pas de problèmes médico – légaux, il n'en reste pas moins qu'elles font courir un risque pour le patient : risque qui peut être important compte tenu des susceptibilités individuelles aux médicaments.

9 Etude portant sur le service de pédiatrie générale

La restriction de notre étude au seul service de pédiatrie générale permet de constater que le taux de confirmation des interactions par les prescripteurs est moins important que sur l'ensemble de l'hôpital. Notre étude ne permet malheureusement pas de déterminer la raison de ce taux de confirmation plus faible. Plusieurs hypothèses peuvent être émises :

- une sensibilisation plus importante des prescripteurs aux problèmes des interactions.
- un nombre restreint de situations protocolées où le bénéfice de l'association est plus important que le risque que fait courir l'interaction médicamenteuse au patient.

Nous constatons également une baisse du nombre d'interactions entre le mois d'octobre 2002 et le mois de février 2003. Cette baisse s'observe aussi bien en valeur absolue qu'en terme de rapport entre le nombre d'interactions et le nombre d'admissions. Notre étude ne permet pas d'expliquer cette diminution. Pour savoir si elle est ponctuelle où si elle est se reproduit annuellement, il serait nécessaire de répéter l'étude chaque année. Cette étude devrait être couplée à une analyse des données épidémiologiques à partir du PMSI.

D'autre part les prescriptions en double semblent être moins nombreuses et ne montrent pas une classe thérapeutique ou un principe actif qui se détache nettement des autres comme pour les

prescriptions en double sur l'ensemble de l'hôpital. Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer cela :

- les prescripteurs de pédiatrie n'ont pas besoin du système PCS® pour leur rappeler les prescriptions à arrêter en cas de relais entre la voie injectable et la voie orale.
- les relais entre la voie orale et la voie injectable sont moins nombreux dans le service de pédiatrie générale.

Notre étude ne peut répondre à cette question, qui nécessite une étude manuelle.

Au niveau des interactions de niveau élevé (contre – indication, association déconseillée), nous constatons que leur taux par rapport à l'ensemble des interactions est relativement proche de celui observé sur l'ensemble de l'hôpital. Cependant, ces interactions de niveau élevé se présentent sous la forme de pic plutôt que sous la forme d'une ligne plus ou moins constante dans le temps. Notre étude ne permet malheureusement pas d'expliquer ces pics. Pour répondre à cette question, il serait nécessaire de passer par une étude manuelle des patients hospitalisés dans le service lors de ces pics et de la pathologie ayant justifiée leur hospitalisation.

10 Etude du service rendu

L'observation du taux de non confirmation permet de constater un renoncement du prescripteur dans un tiers des cas, tous niveaux d'interaction confondus. Il s'agit du critère le plus facile à évaluer car il est fondé sur un critère objectif et quantifiable à partir des données stockées par PCS®.

Ce critère n'est pas pour autant le meilleur sur le plan de l'impact clinique pour le patient. En effet, beaucoup des interactions sont des prescriptions en double dont le signalement résulte de l'incapacité de PCS® à gérer les dates d'administration des médicaments et les doses prescrites par les médecins.

Si une étude manuelle restreinte aux interactions de haut niveau (I & II) est utilisée, nous constatons que le nombre d'interactions assumées par le prescripteur sans justification clinique est relativement faible. La plupart des interactions font l'objet d'une évaluation décrite dans la littérature. L'étude manuelle a été réalisée uniquement sur les interactions de haut niveau du mois d'octobre 2003, pour des raisons pratiques. Pour confirmer ces résultats et les affiner, il serait préférable de poursuivre l'étude sur 1 an et de l'étendre au niveau inférieur (III & IV). En effet, les précautions d'emploi, bien que moins problématiques n'en ont pas moins un impact sur le patient qui peut être important suivant les susceptibilités individuelles. Par ailleurs, il serait intéressant de voir si des précautions sont effectivement mises en place.

Le dernier critère d'évaluation fondé sur la consultation des notices d'information permet de constater que ce taux est relativement faible (1%). De plus il ne semble pas y avoir de relation entre le taux de consultation de la notice et le niveau d'interaction. Pour confirmer ce résultat, il serait intéressant de réaliser une étude afin de savoir si les médecins utilisateurs connaissent l'existence de cette fonctionnalité de PCS®. Il serait également intéressant de savoir si ce faible taux de consultation est dû à une connaissance des interactions de la part des prescripteurs.

Conclusion / Perspectives

Notre étude nous a permis de constater que s'il existe des prescriptions d'associations contre – indiquées ou déconseillées, le nombre de ces associations qui ne sont pas cliniquement justifiées, est relativement faible. La quasi – totalité de ces associations sont prescrites car le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque.

Par ailleurs, il apparaît que la majorité des interactions détectées sont des prescriptions en double. A cette constatation, il convient d'ajouter qu'une large majorité de ces prescriptions en double sont de fausses interactions résultant de l'incapacité du système PCS® à manipuler les dates d'administration des médicaments.

Au niveau du service rendu par PCS® dans la détection des interactions médicamenteuses, si celui-ci n'est pas mis en cause en terme d'arrêt des interactions et en terme de formation et d'information des prescripteurs, nous ne pouvons pas ignorer les carences de PCS® qui entraîne un excès de signalement d'interactions. Des études ont montré que la surexpression de messages d'alerte est à l'origine d'une perte de confiance des utilisateurs dans le système et de comportements tendant à ignorer les signaux [23]. Ce problème peut être résolu partiellement dans certains systèmes autres que PCS® en permettant au système d'accéder aux résultats biologiques du patient. Le système est alors capable de fournir des éléments supplémentaires dans son message d'alerte et de réduire le nombre d'interactions prescrites [53].

Un autre problème de PCS® est la fréquence de mise à jour de la base de données servant à la détection des interactions médicamenteuses. En effet, de nouveaux médicaments arrivent chaque année sur le marché et de nouvelles interactions entre médicaments sont chaque année mises en évidence. De ce fait, il est nécessaire de mettre à jour fréquemment la base de données pour que le système soit capable de détecter de nouvelles interactions [53].

Ce problème soulève la possibilité d'un excès de confiance de l'utilisateur dans le système. En effet, l'utilisateur croyant le système totalement performant peut être amené à ne plus mettre en place une démarche propre de recherche des interactions. Ce problème d'excès de confiance avec perte des automatismes a été décrit avec d'autres techniques informatiques comme les techniques de codes barres [54].

Dans une perspective plus lointaine, les systèmes informatiques d'aide à la prescription devront prendre en compte :

- les dates d'administration des médicaments,

- la pharmacocinétique des médicaments,
- les doses prescrites par le médecin,
- les protocoles médicaux. En effets, certaines associations sont considérées comme bénéfiques pour le patient.

L'intégration de ces besoins doit aboutir la création de modèles pour les interactions médicamenteuses permettant à l'ordinateur de manipuler ces différents paramètres.

En dernier lieu, notre étude a permis de faire un recensement des interactions entrant dans le cadre de protocoles thérapeutiques validés. De ce fait, nous disposons à présent d'un référentiel pour la validation des ordonnances lors de la dispensation en DJIN (dispensation journalière individuelle et nominative).

Bibliographie

1. Leape L., Bates D., and Cullen D., *System analysis of adverse drug events.* JAMA, 1995. **274**: p. 35 - 43.
2. Thürmann P., *Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals.* Drug safety, 2001. **24**(13): p. 961-968.
3. Phillips J., Beam S., Brinker A., Holquist C., Honig P., Lee L., and Pamer C., *Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors.* Am J Health-Syst Pharm, 2001. **58**(Oct 1): p. 1835-1841.
4. Kelly W., *Potential risks and prevention, part 1 : fatal adverse drug events.* Am J Health-Syst Pharm, 2001. **58**(Jul 15): p. 1317-1324.
5. Kelly W., *Potential risks and prevention, part 2 : drug-induced permanent disabilities.* Am J Health-Syst Pharm, 2001. **58**(Jul 15): p. 1325-1329.
6. Imbs J., Pouyanne P., Haramburu F., Welsch M., Decker N., Blayac J., and Bégaud B., *Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français.* Thérapie, 1999. **54**: p. 21-27.
7. Holdsworth M., Fichtl R., Behta M., Raisch D., Mendez-Rico E., Adams A., Greifer M., Bostwick S., and Greenwald B., *Incidence and impact of adverse drug events in pediatric inpatients.* Arch pediatr adolesc med, 2003. **157**: p. 60-65.
8. Kaushal R., Bates D., Landrigan C., McKenna K., Clapp M., Federico F., and Goldmann D., *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients.* JAMA, 2001. **285**(16): p. 2114-2120.
9. Oren E., Shaffer E., and Guglielmo B., *Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events.* American Journal of Hospital Pharmacy, 2003. **60**: p. 1447 - 1458.
10. Bates D., *Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals.* BMJ, 2000. **320**: p. 788-791.
11. Bates D., Leape L., Cullen D., Laird N., Peterson L., Teich J., Burdick E., Hickey M., Kleefield S., Shea B., Vliet M.V., and Seger D., *Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors.* JAMA, 1998. **280**(15): p. 1311-1316.

12. Teich J., Merchia P., Schmiz J., Kuperman G., Spurr C., and Bates D., *Effects of computerized physician order entry on prescribing practices.* Arch intern med, 2000. **160**: p. 2741 - 2747.

13. Guchelaar H. and Kalmeijer M., *The potential role of computerisation an information technology in improving prescribing in hospitals.* Pharm World Sci, 2003. **25**(3): p. 83-87.

14. Fontan J., Maneglier V., Nguyen V., Loirat C., and Brion F., *Medication errors in hospitals : computerized unit dose drug dispensing system versus stock distribution system.* Pharm World Sci, 2003. **25**(3): p. 112-117.

15. Kuperman G. and Gibson R., *Computer physician order entry : benefits, costs, and issues.* Ann Intern Med, 2003. **139**(1): p. 31-39.

16. Potts A., Barr F., Gregory D., Wright L., and Patel N., *Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit.* Pediatrics, 2004. **113**(1): p. 59-63.

17. Hunt T., Haynes R., Hanna S., and Smith K., *Effects of computer - based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes.* JAMA, 1998. **280**(15): p. 1339 - 1346.

18. Kaushal R., Shojania K., and Bates D., *Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety.* Arch intern med, 2003. **163**(june 23): p. 1409-1416.

19. Bates D., Cohen M., Leape L., Overhage J., Shabot M., and Sheridan T., *Reducing the frequency of errors in medicine using information technology.* JAMA, 2001. **8**(4): p. 299-308.

20. Raschke R., Gollihare B., Wunderlich T., Guidry J., Leibowitz A., Peirce J., Lemelson L., Heisler M., and Susong C., *A computer alert system to prevent injury from adverse drug events.* JAMA, 1998. **280**(15): p. 1317 - 1320.

21. Rozich J., Haraden C., and Resar R., *Adverse drug event trigger tool : a practical methodology for measuring medication related harm.* Qual Saf Health Care, 2003. **12**: p. 194-200.

22. Haumschild M., Ward E., Bishop J., and Haumshild M., *Pharmacy-based computer system for monitoring and reporting drug interactions.* American Journal of Hospital Pharmacy, 1987. **44**(Feb): p. 345-348.

23. Glassman P., Simon B., Belperio P., and Lanto A., *Improving recognition of drug interactions : benefits and barriers to using automated alerts.* Medical care, 2002. **40**(12): p. 1161-1171.

24. Breuillard N., *L'automatisation de la dispensation en milieu hospitalier : le modèle américain et son application en France.* 1999, Paris 5: Paris.

25. Slee A., Farrar K., and Hughes D., *Implementing an automated dispensing system.* The pharmaceutical journal, 2002. **268**(march 30): p. 437-438.

26. Cohen E., Serour S., and Zelovics M., *L'automatisation en l'an 2000.* Pharmactuel, 2000. **33**(6): p. 164-167.

27. Hansten P., *Understanding drug-drug interactions.* Science & medicine, 1998(January/February): p. 16-25.

28. Chudzik G. and Yaffe S. *Drug interaction : an important consideration for rationnal pediatric therapy*. in *Symposium on pediatric pharmacology*.

29. Scherrmann J.M. *Nouveautés pharmacocinétiques chez le nouveau - né et l'enfant*. in *52èmes journées pharmaceutiques internationales de Paris*. 2001. Paris.

30. Autret-Leca E. and Jonville-Bera A., *Variabilité de l'effet des médicaments : variabilité liée à l'âge*, in *Pharmacologie DCEM I*, U.F.R.-F.d. médecine, Editor. 2001: Tours. p. 44-46.

31. Bessard G. and Pons G., Médicaments et enfant, http://www.pharmacol-fr.org/enseignement/mdctenf.htm, 15 février 2000, 28 mars 2003

32. Wildt S.D., Kearns G., Leeder J., and Anker J.V.d., *Cytochrome P450 3A : ontogeny and drug disposition.* Clin Pharmacokinet, 1999. **37**(6): p. 485 - 505.

33. Leeder J. and Kearns G., *Pharmacogenetics in pediatrics : implications for practice.* Pediatric clinics of north america, 1997. **44**(1): p. 55-77.

34. Wolf C. and Smith G., *Pharmacogenetics.* British medical bulletin, 1999. **55**(2): p. 366-386.

35. Levêque D., Swiniewski S., Corre P.L., and Jehl F., *Polymorphisme génétique de la P-glycoprotéine : impact pharmaceutique.* J Pharm Clin, 2003. **22**(4): p. 205-213.

36. Güzey C. and Spigset O., *Genotyping of drug targets : a method to predict adverse reactions ?* Drug safety, 2002. **25**(8): p. 553-560.

37. Rudnichi A., Brion F., Arnaud P., Lombrail Y., Aujard Y., Boisson A., Leglisse J., and Brodin M., *Prescription pharmaceutique informatisée dans PCS : principe et expérience*, in

Informatique et médicaments, P. Degoulet and M. Fieschi, Editors. 1989, Springer - Verlag: Paris.

38. Lamaignere J., Darrioumerle J., and Marque V., *Fichiers de données et algorithmes d'un logiciel de détection d'interactions.* Revue de l'ADPHSO. **15**(1): p. 17 - 26.

39. Mille F., *Mise en place d'une application pour l'analyse des interactions médicamenteuses à l'hôpital Robert Debré*. 2001, Université Paris V: Paris.

40. *VIDAL 2003 - Le dictionnaire*. 2003, Paris: OVP - VIDAL.

41. Zannat F., *Angiotensin - converting enzyme inhibitor and spironolactone combinaison therapy. New objectives in congestive heart failure treatment.* Am J Cardiol, 1993. **71**(3): p. 34A - 39A.

42. Dahlstrom U. and Karlsson E., *Captopril and spironolactone therapy for refractory congestive heart failure.* Am J Cardiol, 1993. **71**(3): p. 29A - 33A.

43. Paul T., Bertram H., Bokenkamp R., and Hausdorf G., *Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents : diagnosis, pharmacological and interventional therapy.* Paediatr drugs, 2000. **2**(3): p. 171 - 181.

44. Sabers A. and Gram L., *Newer anticonvulsants : comparative review of drug interactions and adverse effects.* Drugs, 2000. **60**(1): p. 23-33.

45. Zuckerman H., Shalev E., Gilad G., and Katzuni E., *Further study of inhibition of premature labor by indometacin.* J Perinat Med, 1984. **12**(1): p. 19 - 23.

46. Pomeraz A., Wolach B., Bernheim J., Karzets Z., and Bernheim J., *Successful treatment of finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indometacin.* J Pediatr, 1995. **126**(1): p. 140 - 142.

47. Penning J., Samson B., and Baxter A., *Reversal of epidural morphine - induced respiratory depression and pruritus with nalbuphine.* Can J Anaesth, 1988. **35**(6): p. 599 - 604.

48. Demange C., *Interactions avec les nouveaux macrolides.* J Pharm Clin, 1997. **16**(2): p. 82-89.

49. Westphal J., *Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P450 3A4 : an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin.* 2000.

50. Manjunath P., Graci D., and Amsden G., *Macrolide drug interactions : an update.* The annals of pharmacotherapy, 2000. **34**: p. 495 - 513.

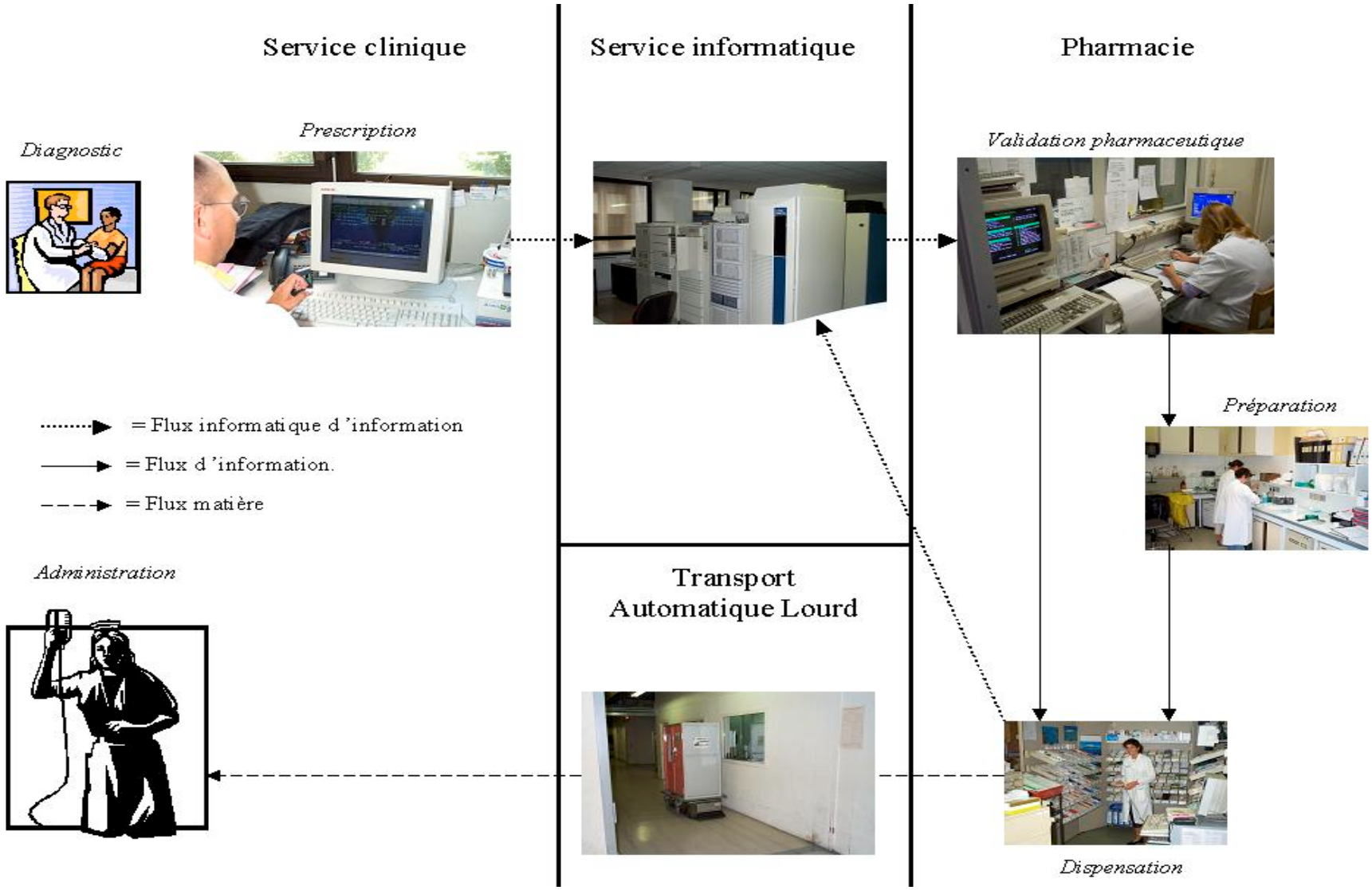
51. TrongGiao P. and deVries P., *Pharmacokinetic interactions of antimalarial agents.* Clin Pharmacokinet, 2001. **40**(5): p. 343-373.

52. Flockhart D., Desta Z., and Mahal S., *Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease : the role of drug interactions.* Clin Pharmacokinet, 2000. **39**(4): p. 295-309.

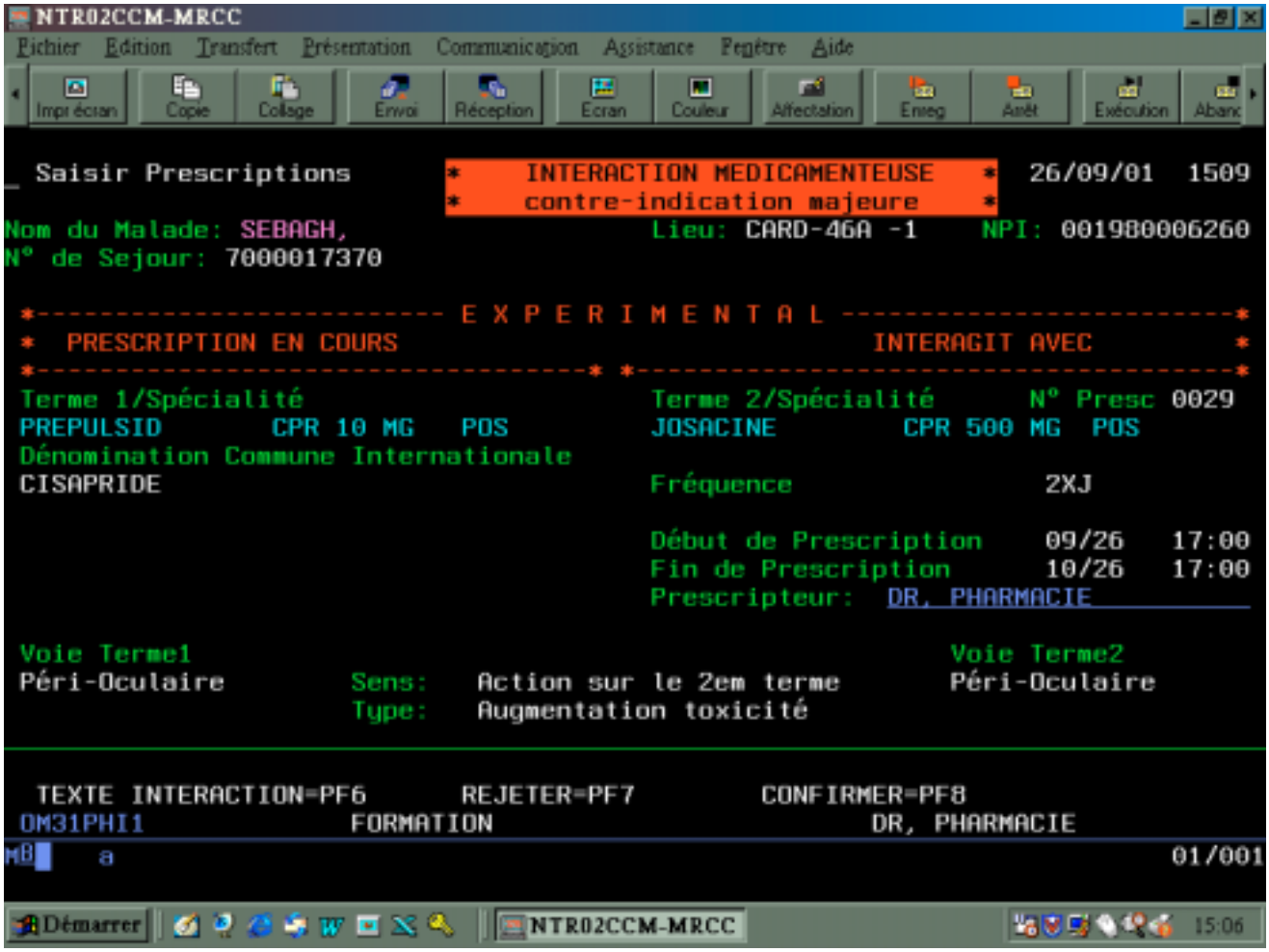
53. McMullin S., Reichley R., Watson L., Steib S., Frisse M., and Bailey T., *Impact of web-based clinical information system on cisapride drug interactions and patient safety.* Arch intern med, 1999. **159**(Sep 27): p. 2077-2082.

54. Patterson E., Cook R., and Render M., *Improvising patient safety by identifying side effects from introducing bar coding in medication administration.* J Am Med Inform Assoc, 2002. **9**(5): p. 540-553.

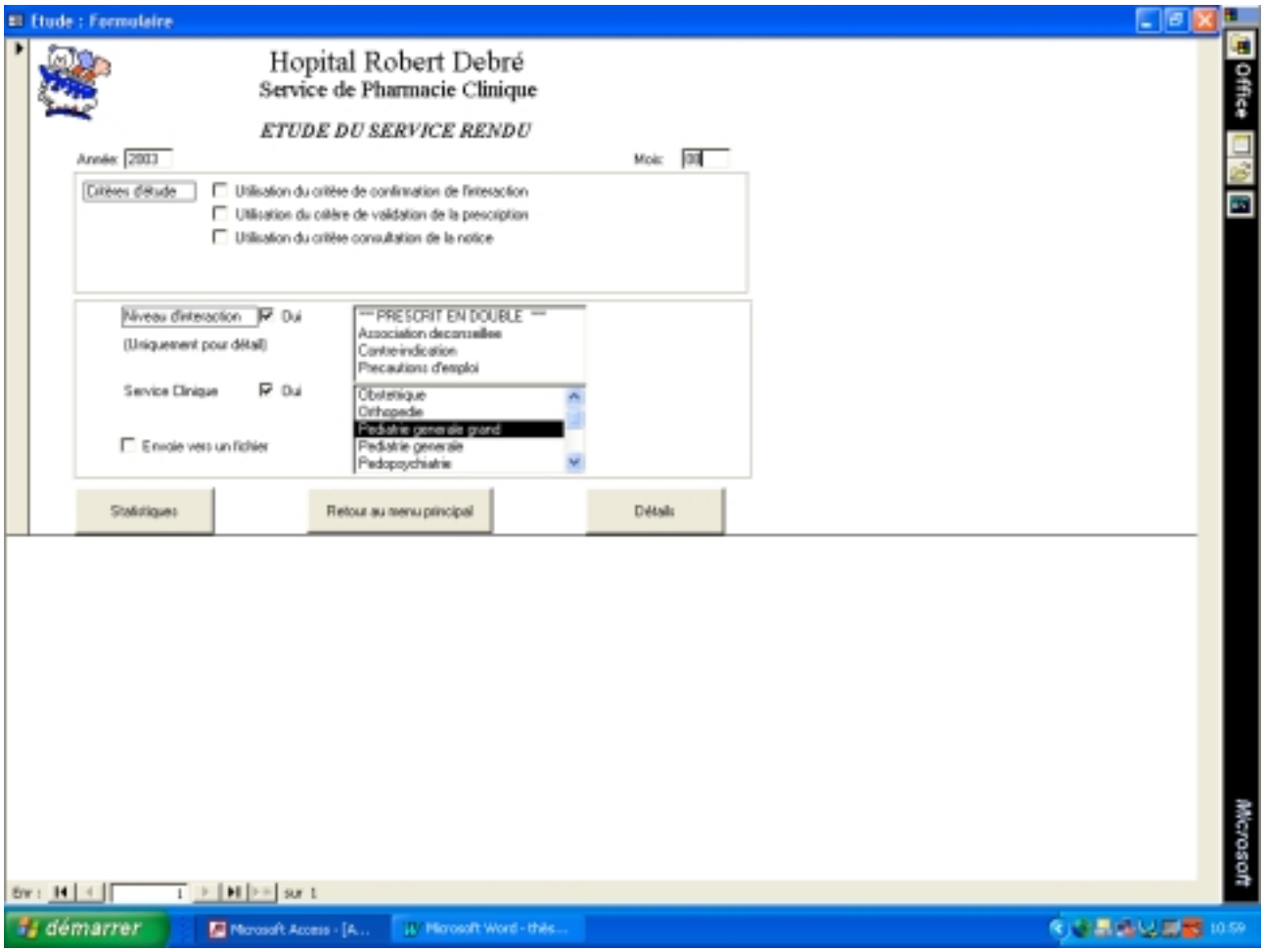
Annexe 1 : circuit du médicament à l'hôpital Robert Debré



ANNEXE 2 : écran “interaction médicamenteuse”



ANNEXE 3 : application de traitement des interactions médicamenteuses



RESUME

Les événements médicamenteux iatrogènes sont des événements iatrogènes consécutifs à l'utilisation de médicaments. Ils peuvent être évitables, on parle alors d'évènements indésirables, ou non, on parle alors d'erreur médicamenteuse. De part leur caractère évitable, les interactions médicamenteuses sont des erreurs de prescription, sous réserve qu'elles ne rentrent pas dans un protocole où le bénéfice attendu est supérieur au risque. Si des études sur les erreurs de prescriptions ont été réalisées, il y a peu d'études de pratiques cliniques sur les interactions médicamenteuses en pédiatrie.

Ce travail a donc eu pour objectif de réaliser une étude descriptive des interactions médicamenteuses prescrites à l'hôpital pédiatrique Robert Debré (Paris).

Pour cela, nous avons analysé à l'aide d'une application développée sous Microsoft ACCESS®, les fichiers de sauvegarde générés par le système informatique PCS® lors de la détection des interactions médicamenteuses. L'étude a porté sur les interactions détectées entre le 1er septembre 2002 et 31 août 2003.

Cette étude nous a permis de constater que presque 50% des interactions sont des cas de prescriptions de médicaments contenant le même principe actif (prescription en double), 6% sont des associations déconseillées et 3% sont des associations contre - indiquées. Soixante - dix pour cent des interactions signalées par le système font l'objet d'une confirmation de la prescription par le prescripteur. Hormis les prescriptions en double, les glucocorticoïdes, les diurétiques, les héparines et les immunosuppresseurs sont les classes thérapeutiques les plus fréquemment rencontrées dans les interactions médicamenteuses.

Notre étude a permis de mettre en évidence que les interactions détectées à l'hôpital Robert Debré sont essentiellement des prescriptions en double. Par ailleurs, les interactions de haut niveau (associations déconseillées & contre – indication) lorsqu'elles sont confirmées par le prescripteur, rentrent dans le cadre de protocoles validés. Le bénéfice attendu est supérieur aux risques encourus par le patient.

En dernier lieu, notre étude a permis de proposer des améliorations des systèmes de détection des interactions médicamenteuses, afin d'augmenter leur efficience.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS CLES

interactions médicamenteuses, hôpital, pédiatrie, étude descriptive, prescription, médicament

ADRESSE DE L'AUTEUR

172 avenue Pierre Brosolette 92240 MALAKOFF.

Pages perso : http://perso.wanadoo.fr/fredmille